

# أسس الوراثة الطبية



تأليف الأستاذ الدكتور علي سريو



لتحميل أنواع الكتب راجع: (مُنْتَدَى إِقْرَأِ الثَّقَافِي)





أسس الوراثة الطبية



الطبعة الأولى 2010

حقوق الطبع والنشر محفوظة للمؤلف

هاتف: موبايل	+ 963 944 241951
عيادة	+ 963 21 2117312
منزل	+ 963 21 2266606

**الناشر: شعاع للنشر والعلوم**

حارة الرباط 2 - المنطقة 12 - حي السبيل 2

تلفاكس : 00963 (21) 2643545

هاتف : 00963 (21) 2643546

سورية - حلب

ص.ب 7875

لمزيد من المعلومات ولشراء كتب الدار مباشرة على الإنترنت

<http://www.raypub.com>

يرجى زيارة موقعنا

[quality@raypub.com](mailto:quality@raypub.com)

البريد الإلكتروني للقراء:

[info@raypub.com](mailto:info@raypub.com)

[sales@raypub.com](mailto:sales@raypub.com)

البريد الإلكتروني للزبائن:

[orders@raypub.com](mailto:orders@raypub.com)

البريد الإلكتروني لدور النشر:

# أسس الوراثة الطبية



تأليف

الأستاذ الدكتور علي سريو



## تقديم

طلب مني الأستاذ الدكتور علي سريو أن أكتب مقدمة لكتابه (أسس الوراثة الطبية)، وفكرت كثيراً لماذا طلب مني أنا بالذات هذا الطلب؟؟ هل لأنه علم أنني ألقت كتاباً في الموضوع نفسه، وترجمت ثلاثة كتب في موضوع علم الوراثة. الكتاب الرئيسي "أساسيات علم الوراثة" وهو كتاب مرجعي قامت بنشره مؤسسة التقدم العلمي بالكويت، وكتابين نشر في أمريكا، أولهما كتاب "مخطوطة الحياة"، وثانيهما كتاب "الهندسة الوراثية"، وقمت بترجمتهما، وقامت بنشرهما دار شعاع للنشر والعلوم بحلب.

إن كان هذا هو السبب، فأحب أن أبدأ وأقول أنه بالرغم من قراءاتي الكثيرة حول الموضوع، فإنني أجد أهمية كبيرة كلما حاولت أن أخوض هذا البحر الواسع، وأجذني مضطراً منذ البداية أن أعتذر إلى الدكتور علي سريو، وإليكم إن لم أستطع أن أعطي الموضوع حقه.

ربما يتذكر بعضكم - وخاصة من تقدمت به السن مثلي - أنه منذ ثلاثة أو أربعة عقود فقط، كانت دراساتنا للعلوم الوراثية - وهو موضوع هذا الكتاب - مبنية على المظاهر الخارجية فقط، ولناخذ على سبيل المثال مرضاً واحداً فقط مثل فقر الدم المنجلي..

ثم تطور الأمر فبدأنا نستقصي الأعضاء، وظهرت التخصصات؛ دموية، وقلبية، وعصبية، وجلدية.. ولم يتوقف الأمر عند ذلك، فبدأنا ننظر إلى المرض على مستوى الخلية، وفي العقدتين الأخيرين، أصبحت العلوم الخلوية cytology من السعة والتطور بحيث فاقت كل ما كتب عن الجراحة، والأمراض الداخلية.. ولا يتوقف العلم عند حدود، حيث بدأ العلماء ينظرون إلى ما يحدث داخل الخلية على مستوى العضيات organelles، مثل الكروموسومات، والمتقدرات mitochondria، وغشاء الخلية، وكيف تتأثر وتؤثر هذه المكونات في الأمراض.. وفي الأعراض، والعلامات، وسير المرض، الخ..

ومع تطور التقنية، وعلوم الحاسوب، بدأ العلماء ينظرون في داخل الخلية على المستوى الجزيئي، ويتعرفون على ما يحدث من تغيرات وتفاعلات في كل مرض على حدة،

وخرجوا علينا بعلم جديد سموه البيولوجيا الجزيئية البشرية human molecular biology، وكانت قمة ما توج هذا العلم، رسم الخريطة الوراثية (الجينوم genome)، بحيث يقول الراسخون في العلوم الطبية، أن كامل القرن الآتي سيطلق عليه (عصر الجينوم البشري Human genome era)، وأن جميع الاختصاصات الطبية سيتغير النظر إليها، ويصبح معظم ما يُدرّس في الكتب التي بين أيدينا، شيئاً من التراث الطبي، كما هو الحال الآن لنظرتنا لما كتبه سقراط، وجالينوس، وديسكوريدس، والرازي، وابن سينا، وأبو داود الأنطاكي!!!

ولأن العصر القادم - كما يقولون - سيكون عصراً لعلوم الجينوم - ليس الطب فقط - ولكن علوم الزراعة والبيولوجيا، والحواسيب، والتقانة، بل تعدى ذلك إلى العلوم الإنسانية، والأخلاقية، والنفسية، والدينية، والاجتماعية، والحقوقية الخ...

لأن العصر القادم سيكون عصراً لكل ذلك، بدأت كل البلاد المتطورة تُدرّس البيولوجيا الجزيئية، ليس فقط على المستوى الجامعي، ولكن في كل سنين الدراسة الابتدائية، والثانوية، والجامعية، ليعدّو كل الجيل القادم لاستقبال هذا العصر وهو مزود بمفرداته، وتركيباته، ومعانيه...

وكتاب اليوم الذي يقدمه لنا الأستاذ الدكتور علي سريو يعالج موضوع البيولوجيا الجزيئية، وهو موضوع حديث لم يزد عمره عن عدة سنوات قليلة، ويحفل بالمفردات والتركيبات والأدوات والمعاني، التي استأذنكم أن أعدد جزءاً قليلاً جداً منها، حتى تكون مدخلاً لموضوع الوراثة الطبية والتي أخذت معظمها من الكتاب الذي بين أيديكم:

### يحتوي الجسم البشري على:

- حوالي ثلاثة تريليون (مليون مليون) خلية.
- كل خلية تحتوي على نواة.
- كل نواة تحتوي على 23 زوج من الكروموسومات.
- 23 زوج من الكروموسومات تمثل نسختين من الجينوم.
- يحتوي كل من الحيوان المنوي والبويضة على جينوم واحد.

- لا توجد كروموسومات في الكريات الحمراء.
- يحتوي الجينوم ما بين 30-100 ألف مورثة (جين).
- كل كروموسوم عبارة عن شريط واحد من الدنا.

### يمكن تشبيه الجينوم (أو تخيله) كالآتي:

- الجينوم كتاب ضخيم جداً للمعلومات Instruction book.
- يحتوي على 23 فصلاً، كل منها يسمى كروموسوم.
- كل فصل يحتوي على عدد كبير من التعليمات تسمى جينات.
- كل تعليمة تتكون من بنود (إكسونات) تفصلها فقرات (إنترونات).
- الإكسونات والإنترونات تتكون من كلمات تسمى كودونات.
- كل كلمة (كودون) تتكون من حروف تسمى قواعد.
- حروف اللغة (القواعد) أربعة فقط: أدينين (A)، ثيمين (T)، غوانين (G)، سيتوزين (C).
- إذا وصلت خيوط جينوم واحد مع بعضها بلغ طولها متر ونصف.

### ما مدى ضخامة الجينوم الواحد

- يوجد به حوالي ثلاثة بلايين حرف (قاعدة).
- تكون هذه الحروف حوالي بليون كلمة (كودون).
- لو كتب كل حرف بهذا الخط لملاً 100 ألف صفحة كبيرة.
- لو تَلَوْنَا كل كودودن بالتوالي لاستغرق الأمر قرناً كاملاً.
- لو وصلنا شرائط الدنا (الجينوم) مع بعضها في جميع خلايا إنسان واحد لكان طوله مثل المسافة بين الأرض والقمر آلاف المرات.



## مشروع الجينوم البشري

- بدأ المشروع فعلياً سنة 1990 تحت إشراف :  
(أ) المركز القومي للطاقة (DOE) .Dept. Of Energy  
(ب) المعهد القومي للصحة (NIH) .Nat. Institute of Health
- رُصد لإتمام المشروع 3 بليون دولار مبدئياً.
- قُدرت مدة الانتهاء منه بـ 15 سنة (حوالي سنة 2005).
- الهدف هو سلسلة حوالي 3 بليون قاعدة.
- والتعرف على حوالي 60 ألف من الجينات.
- شاركت مع الولايات المتحدة 18 دولة في إتمام المشروع.
- أُعلن عن أول مسودة للجينوم في البيت الأبيض سنة 2000.
- انتهى رسم الخريطة الكاملة في إبريل سنة 2003.

## أهمية مشروع الجينوم البشري

- لقد أطلق العلماء على القرن الواحد والعشرين (قرن الجينوم البشري)، وذلك للفوائد المتوقعة من الأبحاث المبنية عليه، مثل :
- اكتشاف بنية، وتركيب، ووظيفة الجينات.
  - رسم الجينومات للأحياء الأخرى سيمثل ثورة في علوم التطور المقارن.
  - سيؤدي إلى ثورة حقيقية في علوم التقنيات الحيوية Biotechnology.
  - ثورة حقيقة في علوم المعلوماتية الحيوية Bioinformatics.
  - ثورة في العلوم القانونية، والتشريعية والدينية، والاجتماعية...
  - ثورة في العلوم الطبية من ناحية التشخيص، المعالجة، إنتاج الأدوية...

• ثورة في علوم الطب البشري والطب الجنائي...

من أجل كل ذلك تحرك العالم كله لدراسة علم الوراثة، فبجانب كتابة آلاف الكتب، تخرج يومياً آلاف المقالات في جميع أنحاء العالم، ونصف ما يأتي على شبكات الإنترنت يتعلق من قريب أو بعيد بشيء يخص علم الوراثة..

فأين نقف نحن؟؟؟

للأسف الشديد يُهمل هذا العلم تماماً في العالم الثالث، وخصوصاً في عالمنا العربي، فلا توجد مناهج لتدريس هذا العلم في أي من مراحل التعليم، وليس له حتى منهج خاص في كليات الطب، وما كتب في الموضوع باللغة العربية قليل، وقليل جداً..

وحينما أرسل إلي الأستاذ الدكتور علي سريو كتابه عن علم الوراثة الطبية، سعدت جداً، وقلت أخيراً وجد هذا العلم اليتيم في بلدنا من يتبناه، ويرعاه، ويجد الأب الحنون الذي يبذل كل جهده لإنشائه وتربيته، وإخراجه في أبهى ما يتمنى كل أب لابنه، وشعرت وأنا أقرأ الكتاب أنه قطعة منه، بذل فيه كل ما يجعله صالحاً ورائعاً وجميلاً..

لقد كتبت أكثر من ستين كتاباً، وأعتقد أن هذا يكفي لي يجعلني أعلم مدى الجهد الذي بُذل في كتابة مثل هذا الكتاب، وفي كل كتاب كتبه كنت أقول ما قاله الثعالبي في يتيمة "وكلما أعرتة على الأيام بصري، وأعدت فيه نظري، تبينت مصداق ما قرأته في بعض الكتب، إن أول ما يبدو من ضعف ابن آدم، أنه لا يكتب كتاباً فيبيت عنده ليلة، إلا أحب في غدها أن يزيد فيه، أو ينقص منه، هذا في ليلة، فكيف في سنين عديدة؟؟؟" ..

كنت أرغب أن أتحديث عن الكتاب طويلاً، ولكنني وجدت أن الكتاب يقدم نفسه بنفسه دون حاجة إلى تقديم، فهل تحتاج الشمس إلى من يقول عنها أنها شمس مضيئة.. ويقول المنبي:

وليس يصح في الأفهام شيء إذا احتاج النهار إلى دليل

إن الكتاب إضافة جديدة في العلوم الطبية، أتمنى أن ينتفع منه الجميع..

# الباب الأول

## الأسس الجزيئية للوراثة

## Molecular Basis of Genetics



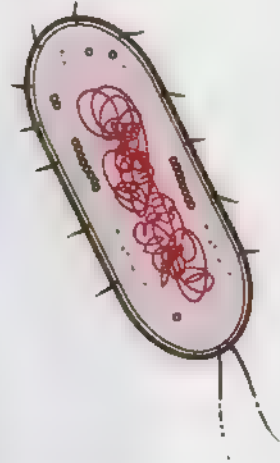


## البحث الأول

# الخلية ومكوناتها

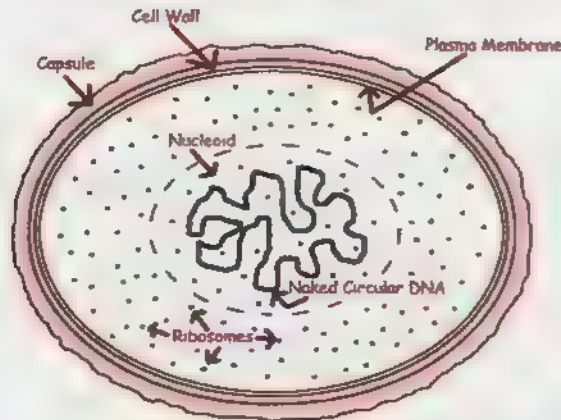
تُعد الخلايا أصغر وحدة تركيبية في العضوية، ذات دورة حياة محدودة، وتقوم بوظائف متعددة.

يفترض أن الخلايا ظهرت على سطح الأرض لأول مرة منذ 3,5 بليون سنة، نتيجة لتجمعات جزيئات مناسبة، وتنشأ كل خلية حية من خلية حية أخرى.



يتألف عالم الأحياء من نوعين من الخلايا:

(A) الخلايا بدائية النواة **Prokaryotic Cells**: وتحمل المعلومات الوظيفية ضمن جينوم Genome حلقي ولكن دون نواة.

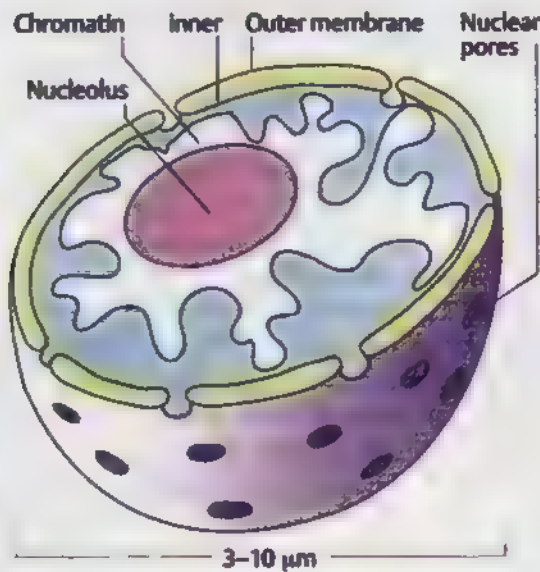


Prokaryotic Cell



(B) الخلايا حقيقية النواة **Eukaryotic Cells**: حيث ينتظم الجينوم ويتوزع ضمن صبغيات مفردة تقع داخل النواة، وهي ذات تنظيم عظيم بتركيبها الداخلية.

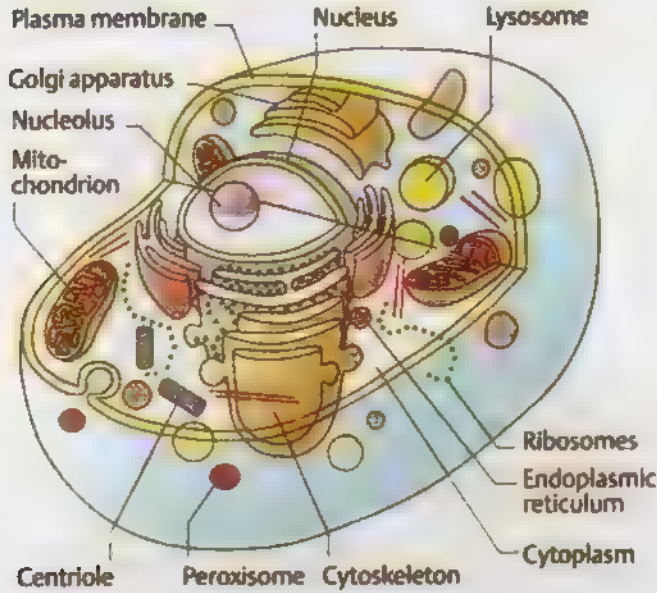
تتواصل الخلايا فيما بينها بواسطة عدد كبير من الإشارات الجزيئية وقد توصل العلم في الوقت الحاضر إلى فهم أغلب التفاعلات الحيوية التي تجري على المستوى الجزيئي ضمن الخلايا.





## الخلايا حقيقية النواة

وتتألف من هيولى ونواة ويغلفها غشاء مصلي. تحوي الهيولى نظاماً معقداً من الأغشية الداخلية التي تمثل التركيبات الداخلية العضيات (Organelles).



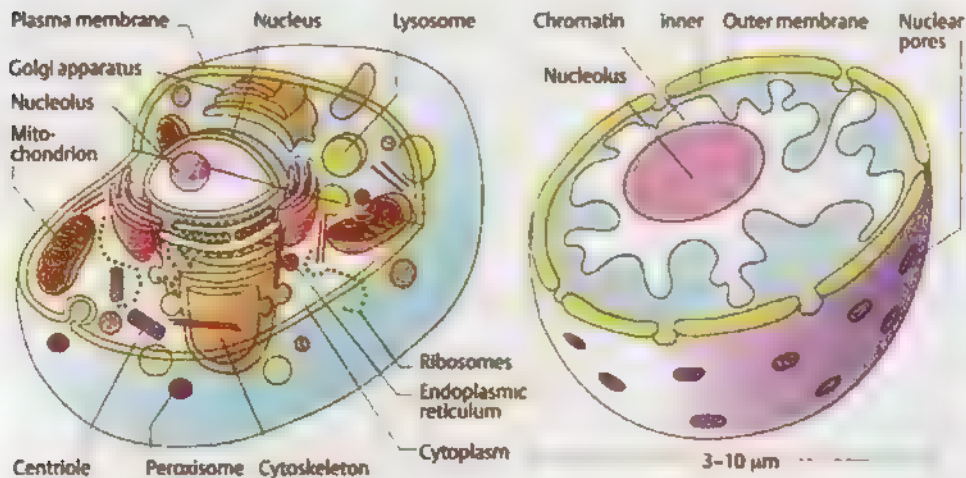
ومن العضيات الرئيسة نميز:

- المتقدرات **mitochondria** : وتحدث فيها التفاعلات الكيميائية المنتجة للطاقة.
- الشبكة الهيولية الباطنة **Endoplasmic reticulum** : تتألف من سلسلة من الأغشية تتشكل فيها البروتينات السكرية والدهن.
- جهاز غولجي : وهو مسؤول عن بعض وظائف النقل.
- البيروكسية (البيروكسيات) **Peroxisomes** : وهي مسؤولة عن تشكيل أو تحطيم بعض المواد.

- **يحلّول (يحلّولات) Lysosomes** : ويتم فيها تحطيم العديد من البروتينات والدهن والحموض النووية.
- **المريكزات Centrioles** : تتألف من أنيوبات دقيقة تلعب دوراً في الانقسام الخلوي.
- **الريباسات Ribosomes** : ويتم فيها تصنيع البروتين.

## النواة

وتحتوي **المعلومات الوراثية** يغلفها غشاءان داخلي وخارجي يتخللهما ثقبوب تسمح بانتقال المواد بين النواة والهيولى الخلوية Cytoplasm أما النوية Nucleolus والشبكة الليفية وكثير من المعقدات دنا-بروتين فتشكل عناصر ثانوية داخل النواة.

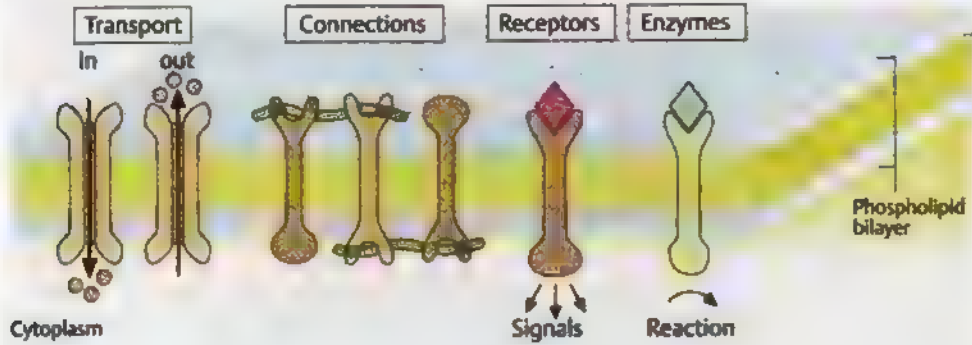


## غشاء الخلية

يُعدّ الوسط الخلوي (دم أو أي من سوائل البدن الأخرى) منحللاً بالماء، ويكون أساس التفاعلات الكيميائية داخل الخلية قائماً على جزيئات قابلة للحل في الماء. وبالتالي، ولكي تحافظ الخلية على كيانها، يجب أن تمنع دخول أو خروج الماء أو الجزيئات الأخرى بشكل فوضوي. وهذه هي مهمة الغشاء المصلي المقاوم للماء والمؤلف من جزيئات من الحموض

الدسمة. تترتب هذه الجزيئات على شكل طبقتين من الدسم الفوسفورية يفصل بينهما محتوى دسم كما يحوي الغشاء جزيئات عديدة قادرة على عبوره مرة أو أكثر لإنجاز وظائف معينة.

Extracellular space



يمكن تمييز عدة أنواع من بروتينات الغشاء :

- الأنفاق البروتينية التي تفيد في انتقال الجزيئات من الخلية وإليها.
- البروتين المسلح الذي يؤمن ثبات الخلية.
- المستقبلات التي تفيد في نقل الإشارات.
- الجزيئات ذات الوظيفة الأنظمية التي تساعد التفاعلات الكيميائية الداخلية استجابةً للإشارات الخارجية.

## الخلية الحيوانية والنباتية

فيهما الكثير من الصفات المتماثلة.

تختلف الخلية النباتية أساساً باحتوائها على صانعات اليخضور الضروري للتصنيع الضوئي، إضافة إلى أنها محاطة بجدار صلب مؤلف من السيللوز والجزيئات المؤثرة الأخرى، كما تحوي فجوات تخزن الماء والشوارد والسكر والمركبات الحاوية على الآزوت وبعض الفضلات.



## البحث الثاني

# المركبات العضوية

يتألف ما يقارب **99%** من وزن الخلية الحية من أربعة عناصر:

**الكربون والهيدروجين والأكسجين والآزوت**.

فيما خلا الماء (الذي يشكل **70%** من وزن الخلية) تغلب مركبات **الكربون** بشكل واضح على بقية المركبات.

تستطيع ذرات الكربون الاتحاد مع بعضها بعضاً لبناء سلاسل أو حلقات وبالتالي جزيئات معقدة كبيرة ذات صفات حيوية نوعية.

## كربوهيدرات (سكريات) Carbohydrates

وتُعدّ بمختلف أشكالها مجموعة مهمة من الجزيئات الحيوية بالنسبة للوراثة فهي تؤمن الإطار الأساسي **للدنا والرنا**. وتتمتع بمرونة تسمح لها بنقل المعلومات الوراثية من خلية إلى أخرى. وهي غالباً ما ترتبط مع البروتينات أو الدسم.

بشكل عام تصنف وظائفها في ثلاث:

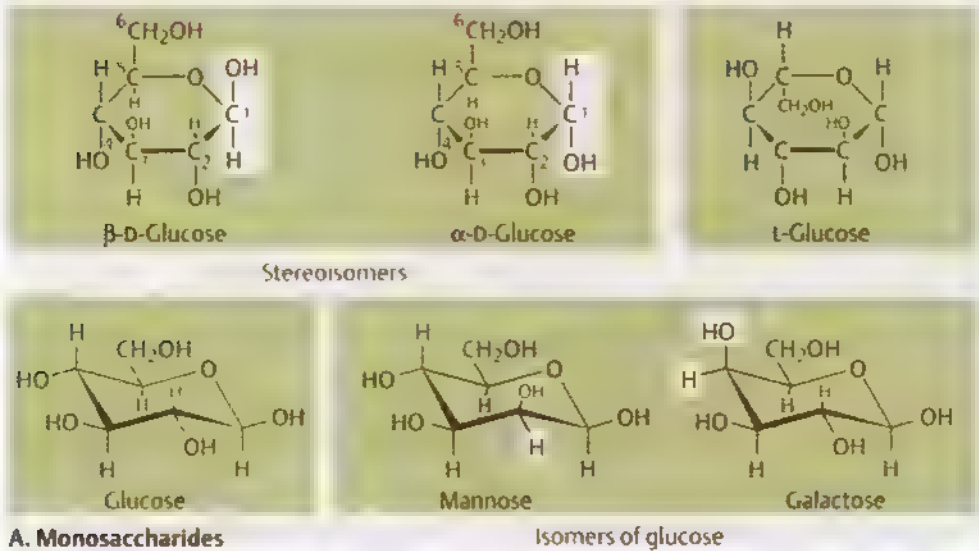
- نقل وتخزين الطاقة (**الاستقلاب**).
- الإسهام في **تشكيل الدنا والرنا** (التي تحمل المعلومات الوراثية).
- الإسهام في **تشكيل جذر الخلايا** (وخاصة المستقبلات Receptors).

## (A) أحادي السكر Monosaccharides

وتدعى السكريات البسيطة وتشمل الألديهيدات أو الخلونات Ketones وتحوي مجموعتي هيدروكسي أو أكثر حيث تشكل حلقة تمثل التركيبة النموذجية للسكر البسيط الذي يحوي 5/ أو 6/ ذرات كربون (بنتوز أو هكسوز).

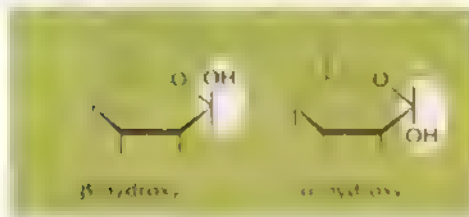
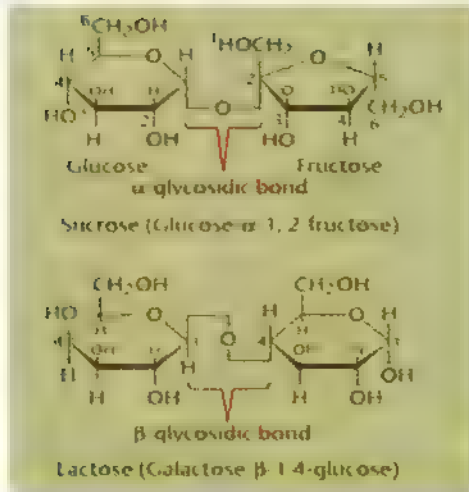
أهم السكريات البسيطة هو الغلوكوز (سكر العنب).

وحسب جذور الهيدروكسي وترتيبها ينتج لدينا سكر المانوز Mannose أو الغالاكتوز Galactose.

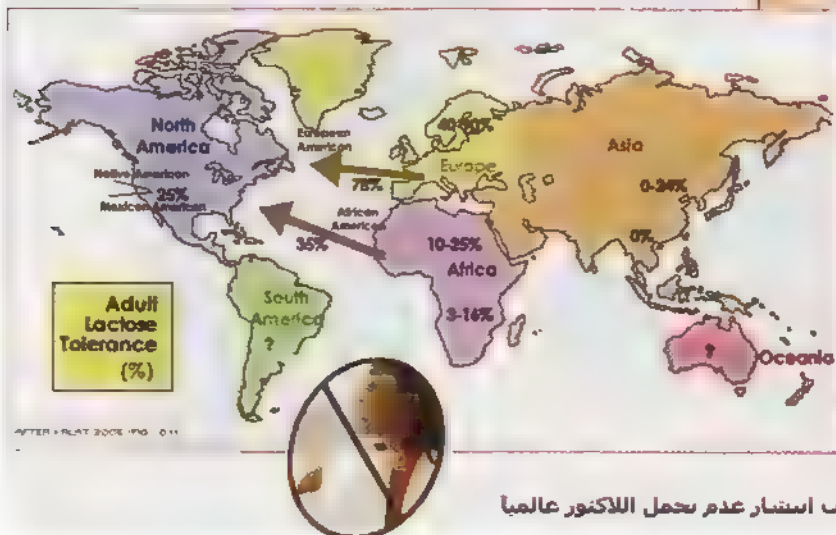


## (B) ثنائي السكر Disaccharides

ويتألف السكر الثنائي من سكرين أحاديين، يتحد الألدريد أو الخلون لأحدهما مع هيدروكسيل الثاني ومن أشيع السكاكر الثنائية اللاكتوز (سكر الحليب) والسكرز (سكر الطعام).



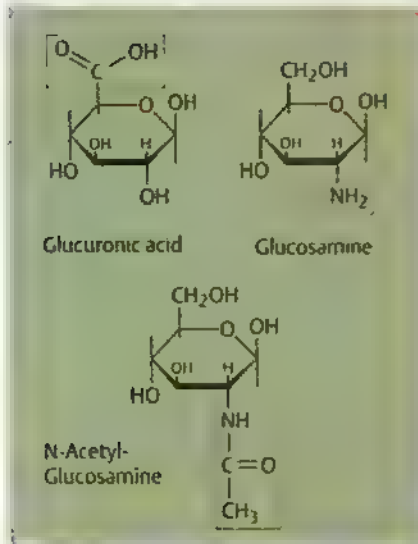
B. Disaccharides



معدلات استنار عدم تحمل اللاكتوز عالمياً



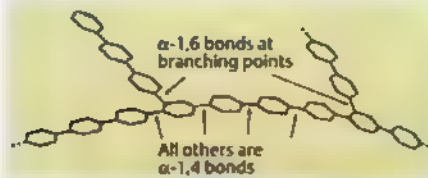
### (C) مشتقات السكاكر Derivatives of Sugars



وتتشكل عندما تستبدل المجموعة الهيدروكسيلية بمجموعات أخرى، وأكثر ما تشاهد في عديدات السكاكر.

هناك العديد من الأمراض الوراثية التي لا يمكن فيها تحطيم عديدات السكاكر المعقدة بسبب غياب الأنزيمات : (أدواء عديدات السكاكر المخاطية Mucopolysaccharidosis وأدواء الدم المخاطية (Mucopolidosis).

#### C. Sugar derivatives

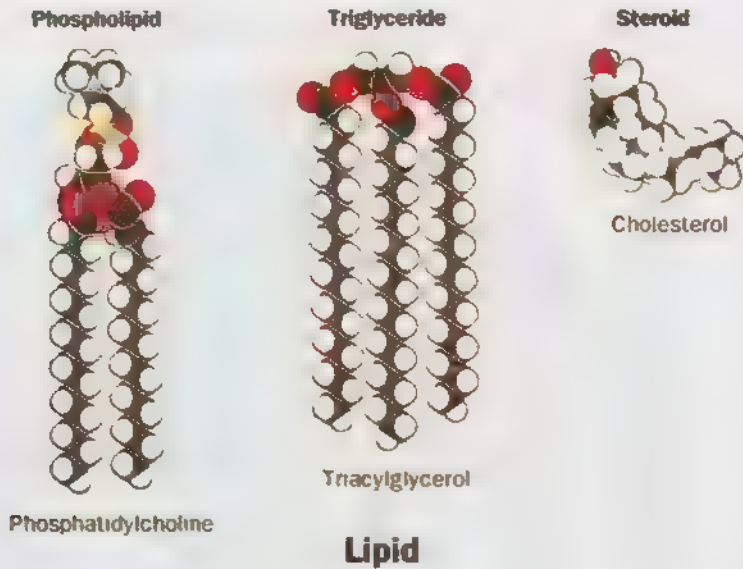


#### D. Polysaccharides



أطفال مصابون بأدواء عديدات السكاكر المخاطية





## النيوكليوتيدات والحموض النووية

تشارك النيوكليوتيدات في أغلب العمليات الحيوية.

وهي عبارة عن وحدات تدخل في تركيب الدنا والرنا.

وتشارك مشتقاتها في التصنيع الحيوي للكثير من الجزيئات.

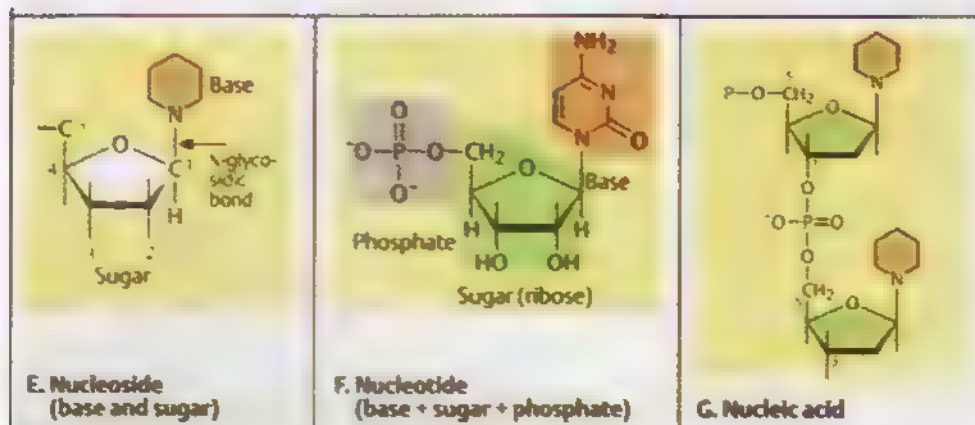
وتمنح الطاقة.

وتدخل في تركيب تميم الإنزيم Coenzymes.

وتنظم العديد من الوظائف الاستقلابية.

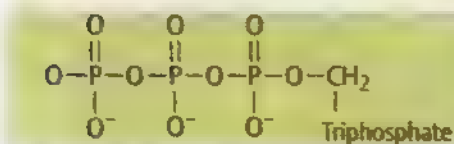
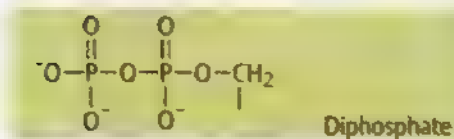
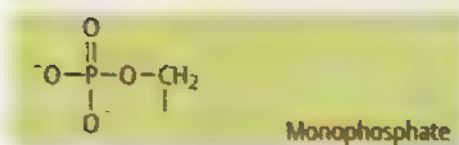
تتركب من ثلاثة أجزاء متكاملة:

الفوسفات والسكريات وأسس البورين أو البيريميدين.

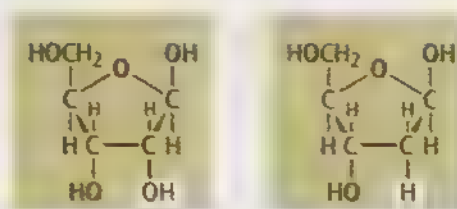


### (A) مجموعات الفوسفات

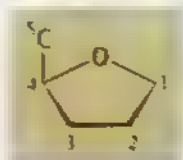
تكون أحادية أو ثنائية أو ثلاثية. وترتبط عادة بمجموعة الهيدروكسيل لذرة الكربون في الموقع الخامس للسكر الخماسي Pentose.



A. Phosphate groups



B. Sugar residues (pentose)





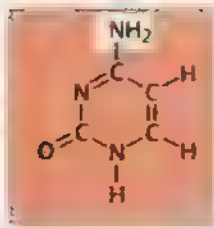
## (B) الجذور السكرية

تشتق الجذور السكرية في النيوكليوتيدات عادة من **الريبوز** (في الرنا) أو من **الريبوز منزوع الأكسجين** (في الدنا).

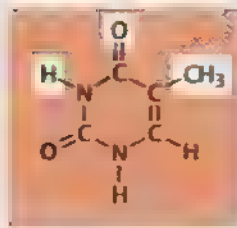
## (C) الأسس النيوكليوتيدية للبيريبيدين

وهي ثلاثة:

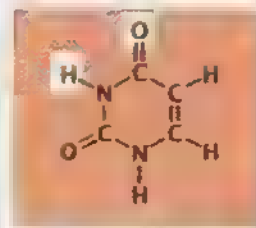
السيتوزين (C) والثايمين (T) واليوراسيل (U)



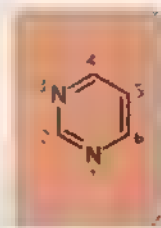
Cytosine (C)



Thymine (T)



Uracil (U)



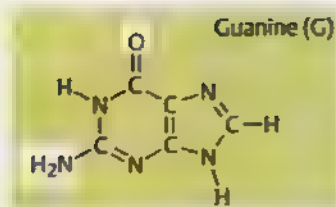
Pyrimidine

C. Nucleotide bases of pyrimidine

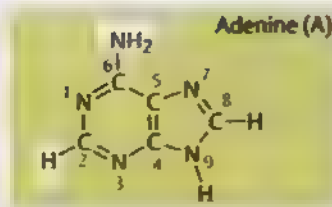
## (D) الأسس النيوكليوتيدية للبورين

وهما اثنان فقط :

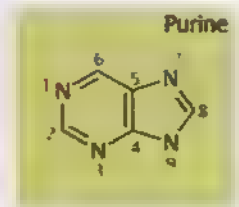
الأدينين (A) والغوانين (G)



Guanine (G)



Adenine (A)



Purine

D. Nucleotide bases of purine

### النوكليوزيدات

وتتألف من أساس نوكليوتيدي يضاف إليه جذر سكري (ريبوز أو ريبوز منزوع الأكسجين) وتختلف بذلك تسمياتها :

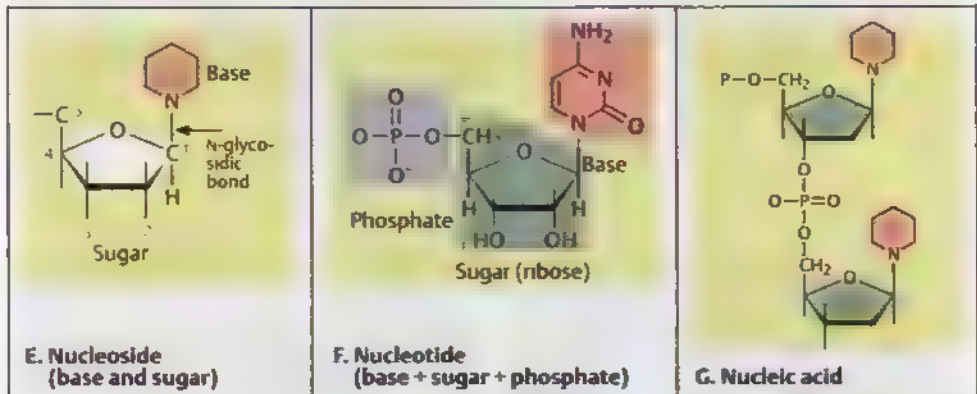
أدينوزين أو أدينوزين منزوع الأكسجين

غوانوزين أو غوانوزين منزوع الأكسجين

يوريدين (ويتواجد فقط على شكل ريبوزي)

سيتيدين أو منزوع الأكسجين

وأخيراً الثيميدين (الذي يتواجد بالشكل الريبوزي منزوع الأكسجين)



### النوكليوتيدات

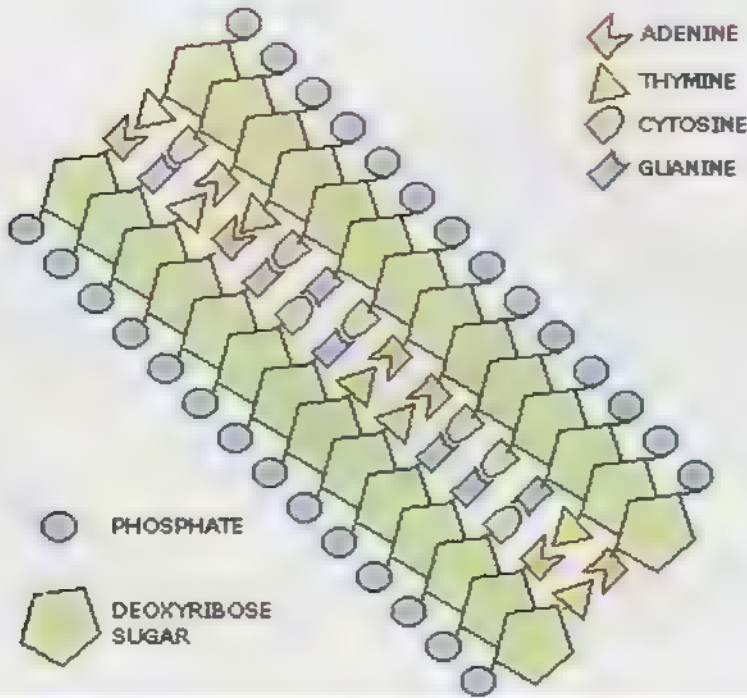
وتتألف من جذر سكري خماسي مرتبطاً مع أساس نيو كليوتيدي (بورين أو بيريميدين) بالإضافة إلى مجموعة فوسفات.

وبهذا تتشكل لدينا تحت وحدات **Sub units** الحمض النووي.

## الحموض النووية

وتتشكل الحموض النووية عندما ترتبط النيوكليوتيدات مع بعضها بعضاً بواسطة جسور تمتد بين ذرة الكربون 3' للنيوكليوتيد مع ذرة الكربون 5' للذي يليه وذلك بتسلسل خطي يعطي اتجاه الرمز 5' إلى 3'. ومثالاً على ذلك نفسر الـ ATCG على الشكل التالي :

أدينين (A) ، ثايمين (T) ، سايتوزين (C) ، غوانين (G)



## أمثلة على الأمراض الوراثية المتعلقة باستقلاب البورين أو البيريمدين



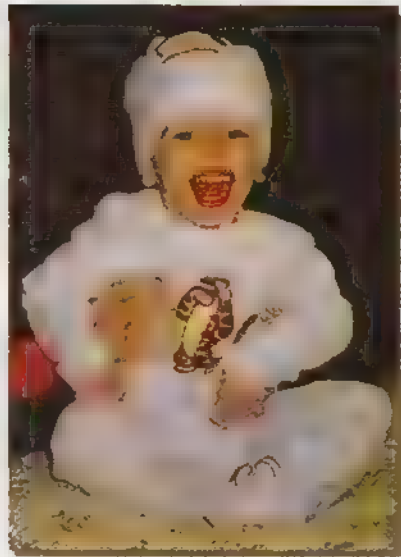
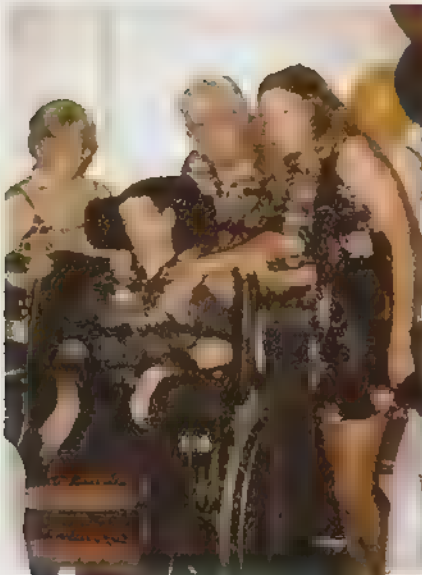
• داء النقرس وفرط حمض البول.

• متلازمة ليش-نيهان Lesch-Nyhan.

• عوز نازعة أمين الأدينوزين Adenosine Deaminase.



داء النقرس



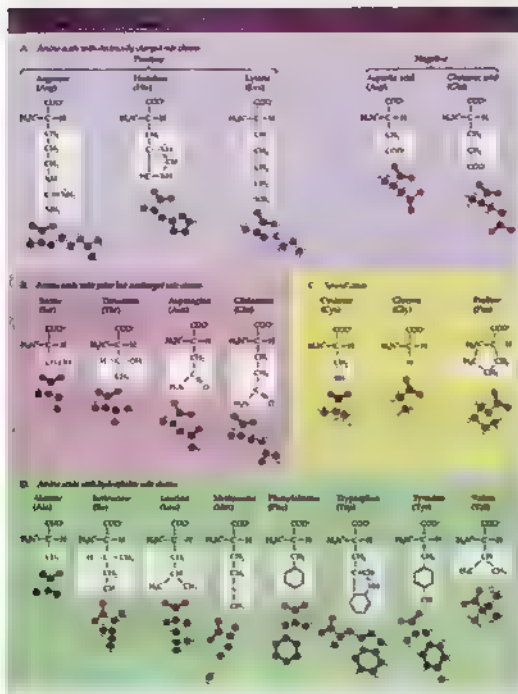
متلازمة ليش-نيهان

## الحموض الأمينية

هي الوحدات التركيبية الأساس للبروتينات.

يتألف الحمض الأميني من ذرة كربون مركزي مرتبط بمجموعة -NH<sub>2</sub> ومجموعة كربوكسيلية -COOH وبذرة هيدروجين.

أما الرابطة الرابعة المتبقية فتتصل بسلسلة جانبية متغيرة (من حمض لآخر).

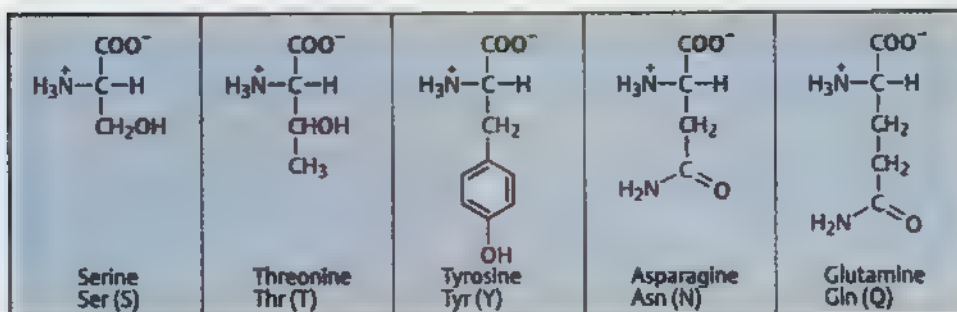


$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{H} \end{array}$ <p>Glycine Gly (G)</p>	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Alanine Ala (A)</p>	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Valine Val (V)</p>	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Leucine Leu (L)</p>	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Isoleucine Ile (I)</p>
$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_2\text{N}^+-\text{C} \\   \\ \text{Cyclopentane ring} \end{array}$ <p>Proline Pro (P)</p>	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{Phenyl ring} \end{array}$ <p>Phenylalanine Phe (F)</p>	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}=\text{CHNH} \\   \\ \text{Indole ring} \end{array}$ <p>Tryptophan Trp (W)</p>	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{SH} \end{array}$ <p>Cysteine Cys (C)</p>	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{S} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Methionine Met (M)</p>

A. Neutral amino acids, nonpolar side chains



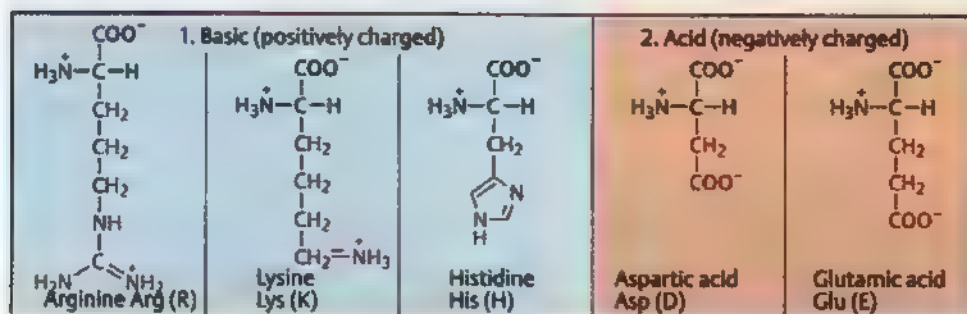
يؤدي اختلاف السلسلة الجانبية إلى اختلاف بين الحموض الأمينية من حيث الشكل والحجم والشحنة الكهربائية.... إلخ.



B. Neutral amino acids, polar side chains

تصنف الحموض الأمينية إلى معتدلة أو لا معتدلة (قلوية أو حامضية) وإلى مستقطبة أو لا مستقطبة.

تختصر تسمية الحمض الأميني إلى ثلاثة حروف فقط.



C. Charged amino acids

### أمثلة عن الاضطرابات الاستقلابية الوراثية للحموض الأمينية

وتشمل الحموض التالية: الغلايسين، الفينيل آلانين، التايروزين، الهستيدين، البرولين، اللايزين.

والحموض الأمينية المتفرعة السلسلة: الفالين، اللايسين، الأيزولايوسين.

يؤدي اضطراب استقلابها إلى زيادة أو نقصان تركيزها في المصل مما يسبب أعراضاً إنسمامية.

### البروتينات

وتتدخل عملياً في الطلائع الكيميائية جميعها في الخلية.

وتتوضح أهميتها الكبرى كخماثر تقوم بقيادة التفاعلات الكيميائية.

وتُعد كل خميرة نتاجاً لفعل جين واحد أو أكثر.

كما تخدم البروتينات كنواقل للجزيئات الصغيرة كالشوارد والمعادن.

ولها دور أساس في انقسام الخلية خلال نموها، وفي تمايز النسيج.

للبروتينات أيضاً دور في تناسق الحركات عن طريق تنظيم عمل الخلايا العضلية وإنتاج ونقل النبضات ضمن الخلايا العصبية.

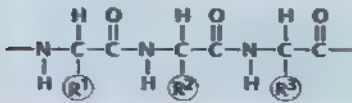
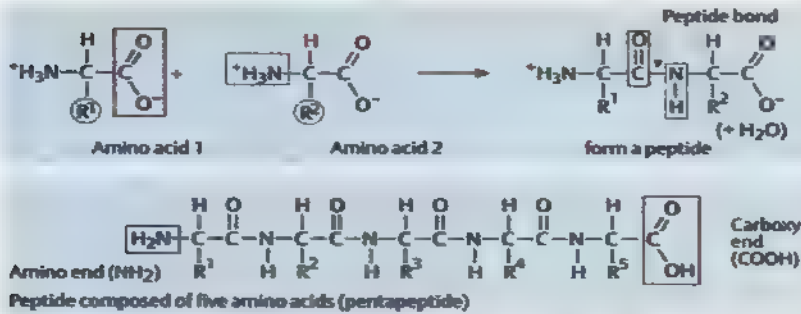
وهي مسؤولة عن إرقاء الدم وعن المناعة.

ولها أخيراً وظائف ميكانيكية في الجلد والعظام والأوعية الدموية.

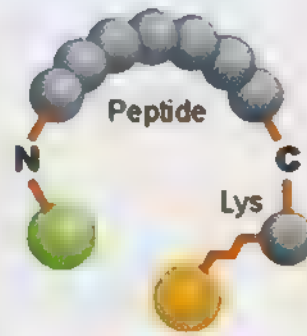
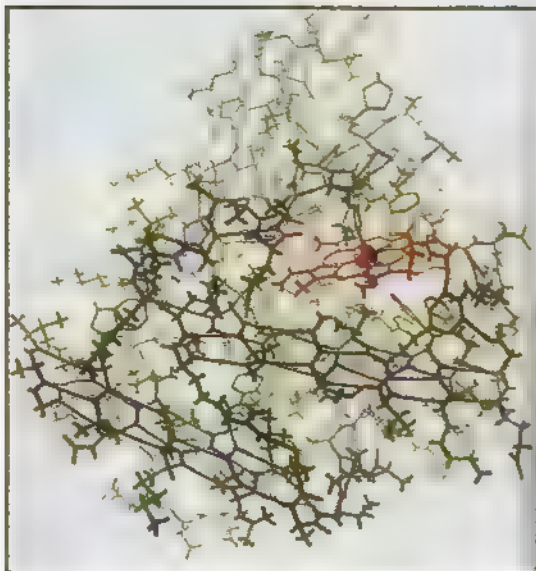


## الببتيدات

تنضم الحموض الأمينية مع بعضها بسهولة (بفضل استقطابها الثاني) لتشكل الببتيد. ترتبط مجموعة الكربوكسيل للحمض الأميني مع مجموعة الأمين للحمض الآخر (رابط ببتيد). عندما يرتبط العديد من الببتيدات معاً تتشكل سلسلة عديدة الببتيدات.



A. Joining of amino acids (peptide bond)



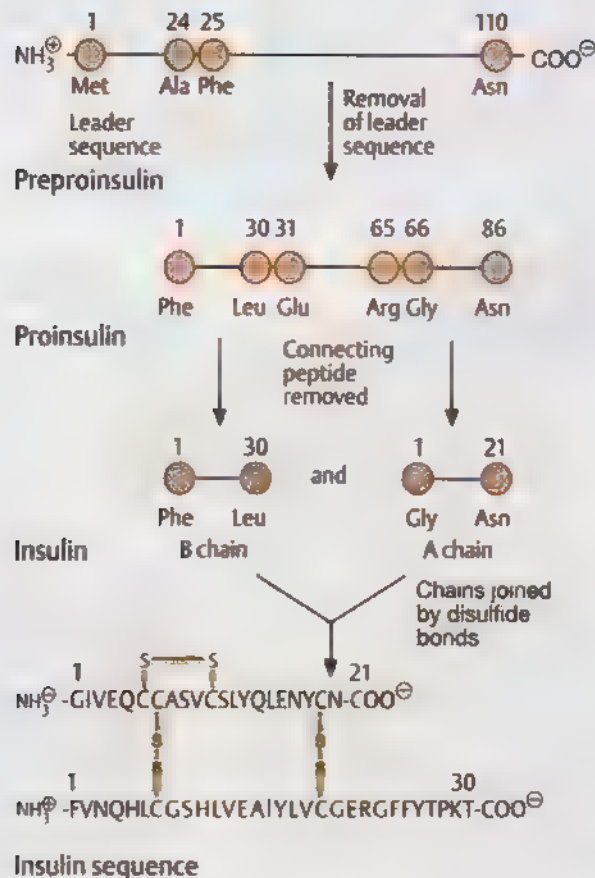
سلسلة عديده الببتيدات

## التركيب الأولي للبروتين

أدى اكتشاف تركيب الأنسولين إلى إثبات أن البروتين ما هو إلا نتاج جين معين ويميزه تسلسل الحموض الأمينية فيه.

وهكذا فإن التركيب الأولي للبروتين يعبر عنه بسلسلة من الحموض الأمينية في مستوى واحد.

وكما في العديد من البروتينات فإن الأنسولين يصنع من جزيئات طلائع أكبر منه.



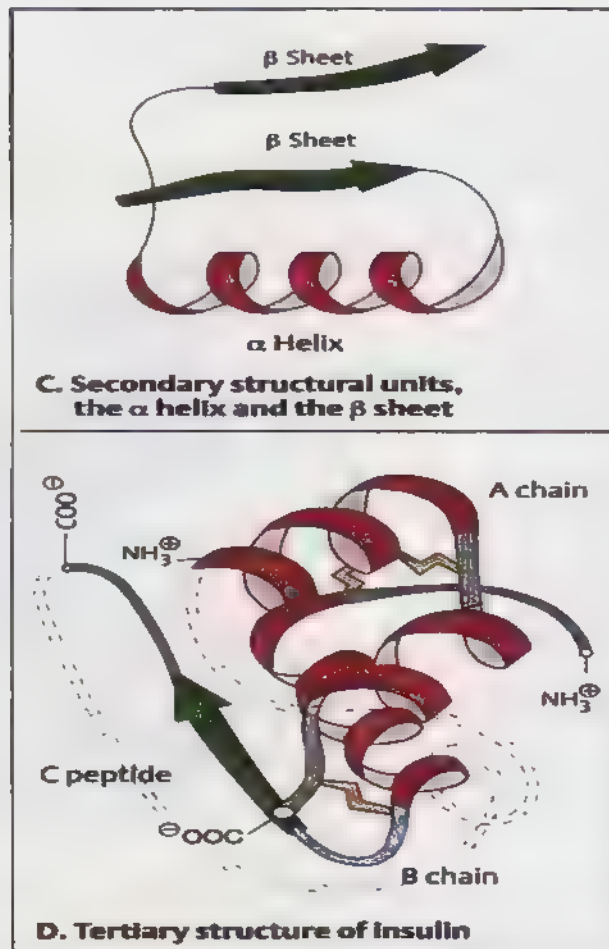
### B. Primary structure of a protein

### التركيب الثانوي للبروتين

حيث تلتوي السلسلة عديدة الببتيدات بشكل أو بآخر لتخرج عن إطار المستوي الواحد.

### التركيب الثالثي للبروتين

وهو الشكل الوظيفي النهائي ثلاثي الأبعاد للبروتينات.





## البحث الثالث

# الدنا حامل المعلومات الوراثية

### ملاحظات غريفيث

قام غريفيث بتجارب مهمة على الجرذان وكانت نتائجها:

أدى حقن الجرذان بالمكورات الرئوية سلاطة S إلى موتها.

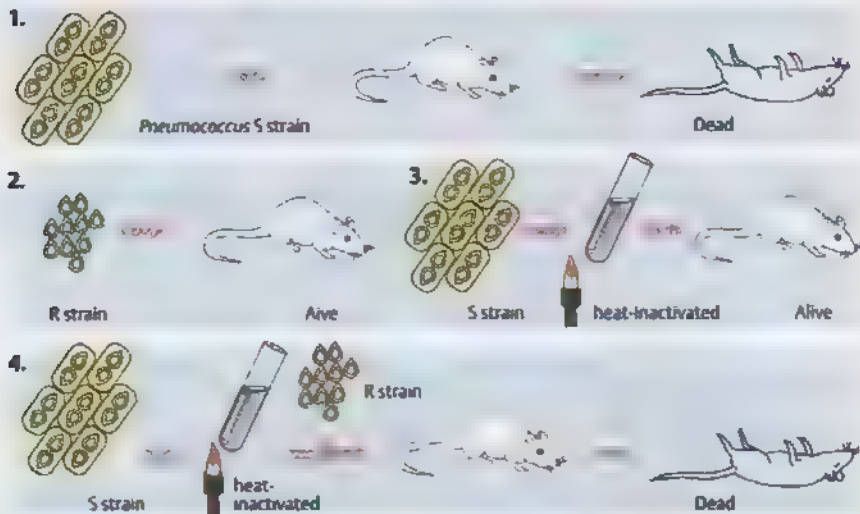
لم يسبب حقنها بالسلاطة R أي أذى.

عندما حقنت بالجراثيم المعطلة (بالتسخين) من السلاطة S لم يحصل أذى.

عندما حقن مزيج من السلاطة R مع السلاطة S المعطلة ماتت الجرذان ووجد في دمها مكورات رئوية حية من السلاطة S.

من الواضح أن الجراثيم من السلاطة R قد تحولت إلى السلاطة S.



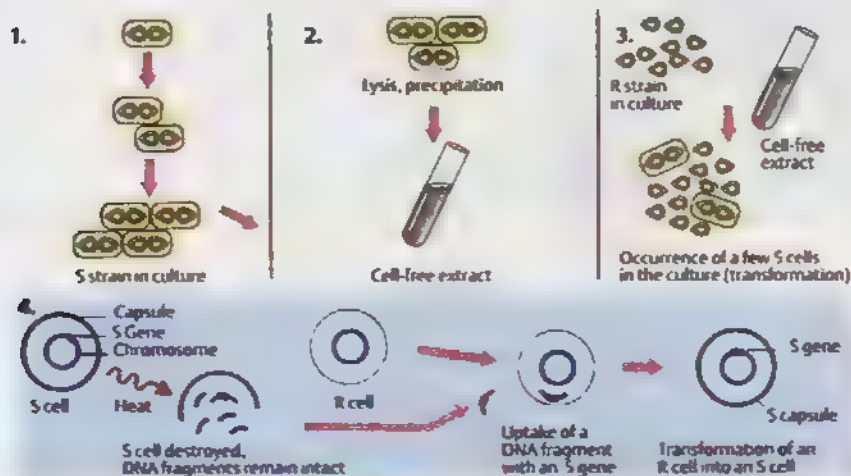


A. The observation of Griffith

## مبدأ التحول هو الدنا

قام العلماء بزرع الجراثيم من السلالة S ثم استخلصوا من هذه المزرعة سائلاً خالياً من الخلايا ثم تم نزع كل المواد البروتينية والدهس وعديدات السكار.

تم إثبات أن هذا السائل المتبقي ما زال قادراً على تحويل الجراثيم من السلالة R إلى السلالة S.

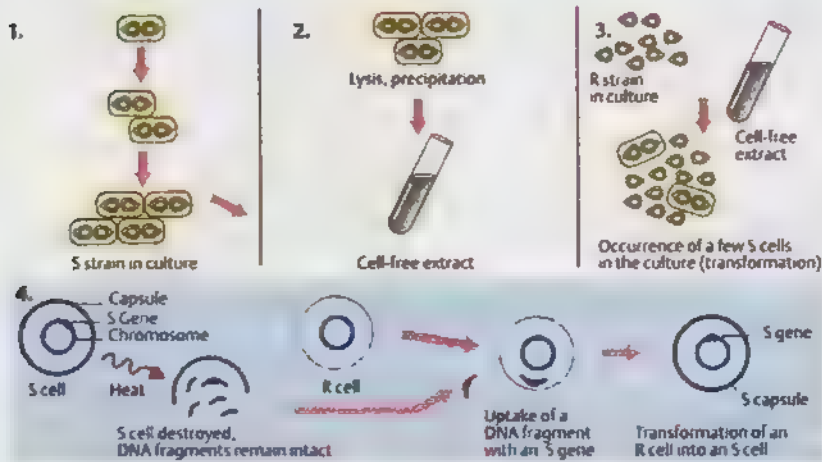


B. The transforming principle is DNA

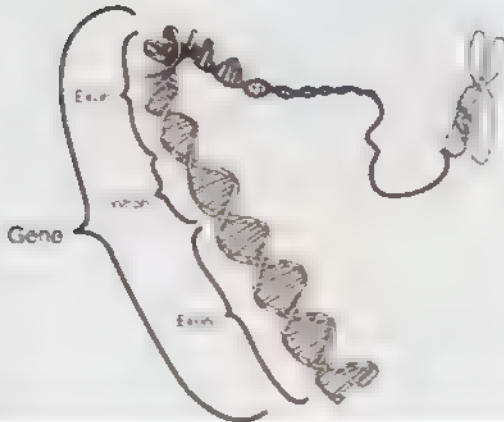
في دراسات لاحقة تقرر أن المسؤول عن ذلك هو الدنا وحده ولذلك افترض أنه يحوي معلومات وراثية، وهذا ما فسر ملاحظات غريفيث حيث أدى التسخين إلى إبقاء الدنا من الصبغي الجرثومي سليماً دون باقي الخلية.

تتحرر قطعة من الصبغي الحاوي على الجين المسؤول عن تشكيل المحفظة (S gene) من الجراثيم المعطلة لتلتقطها بعض الجراثيم من السلالة R في الزرع التالية.

وبعد اندخال الجين S ضمن الدنا تتحول الخلية R إلى خلية S.



B. The transforming principle is DNA

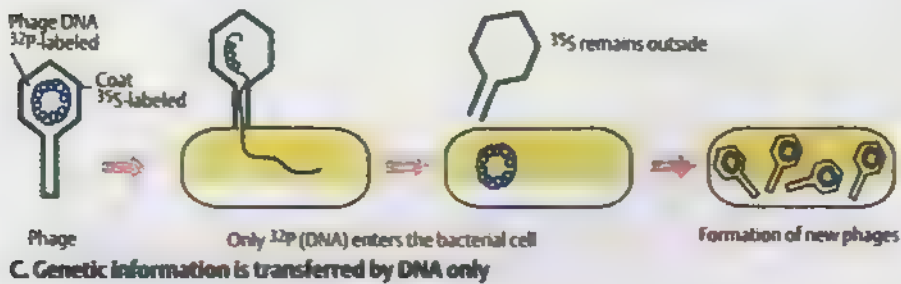


## نقل المعلومات الوراثية عن طريق الدنا حصراً

تم وسم البروتين المحفزي لبالعات الجراثيم (Bacteriophages) بالكبريت المشع كما تم وسم الدنا بالفوسفور المشع.

عندما هوجمت الجراثيم من قبل البالعات الموسومة لوحظ أن المادة الموسومة بالفوسفور المشع هي التي دخلت ضمن الجرثوم، أي الدنا وحده، ولم يدخل الكبريت الموسوم (البروتين المحفزي).

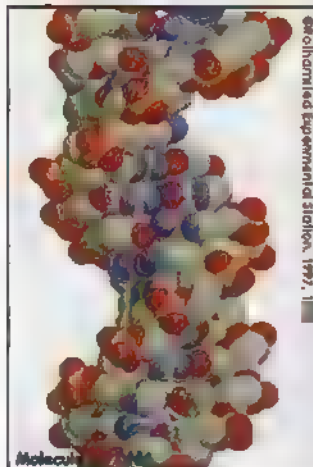
وقد أدى **تشكل بالعات جديدة كاملة** بمحافظها ضمن الخلية الجرثومية إلى إثبات أن الدنا وحده هو المسؤول كلياً عن المعلومات الوراثية اللازمة لتشكيل بالعات جديدة كاملة بمحافظها.



## الدنا ومكوناته

يتم **خزن المعلومات الضرورية** لتطور وسير الوظائف النوعية في الخلايا والنسج ضمن الجينات.

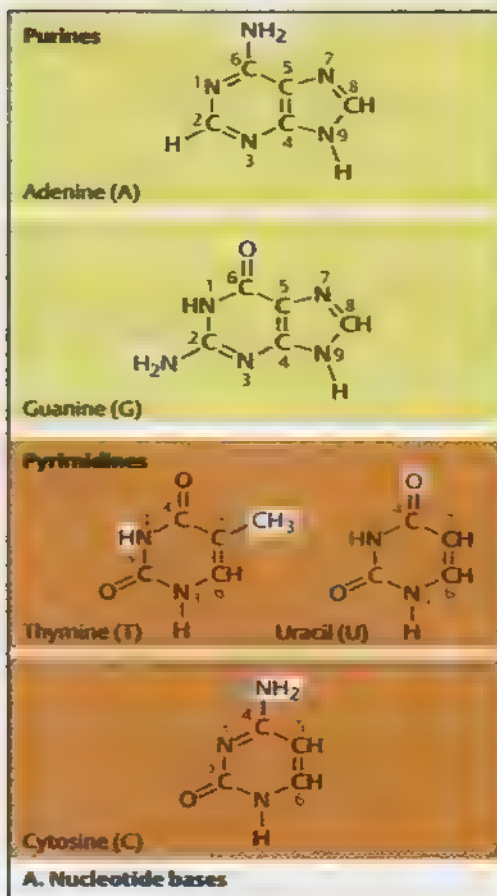
والجين هو عبارة عن "قطعة" من **المعلومات الوراثية**، يعرف حسب **تركيبه** ووظيفته، تقع الجينات على الصبغيات داخل نواة الخلية، تتألف جزيئاً معقداً طويل السلسلة هو الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين : الدنا.



يتشكل الدنا من الناحية الكيميائية من أسس (أو قواعد) نيوكليوتيدية، وسكر (ريبوز منزوع الأكسجين)، ومجموعة فوسفات، وذلك ضمن تركيبة ثلاثية الأبعاد.

### الأسس النيوكليوتيدية

وتشتق من البيريميدين أو البورين وعددها خمسة تشاهد في نوعين من الحمض النووي: الدنا والرنا.



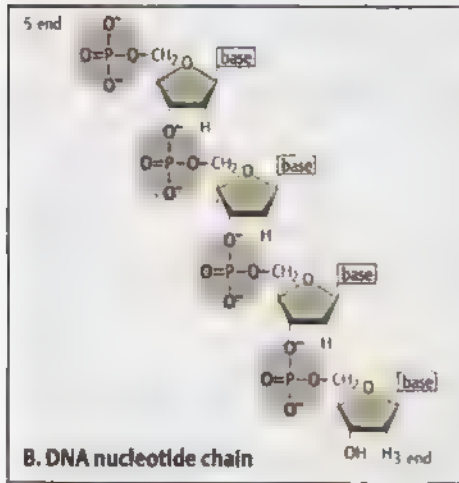
أسس البورين هي **الأدينين (A)** والـ **غوانين (G)**.

أما أسس البيريميدين فهي **الثايمين (T)** والـ **سايتوزين (C)** في الدنا.

أما في الرنا فيستبدل الثايمين بالـ **يوراسيل (U)**.

يختلف الرنا عن الدنا في محتوائه على سكر الريبوز بدلاً من الريبوز منزوع الأكسجين، وكذلك اليوراسيل بدلاً من الثايمين.





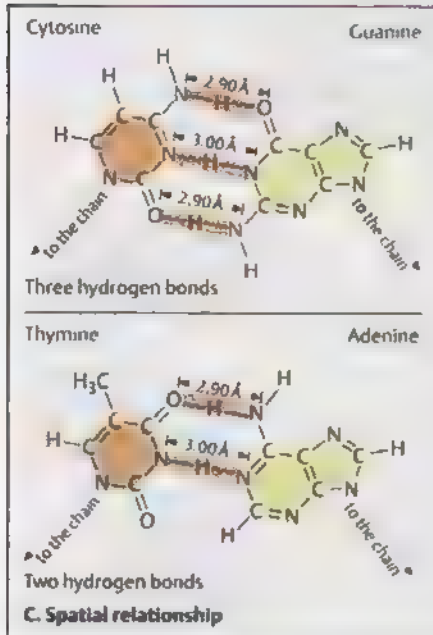
### السلسلة النيوكليوتيدية

يعتبر الدنا مكثور Polymer من الوحدات النيوكليوتيدية منزوعة الأكسجين.

وتتشكل السلسلة النيوكليوتيدية بارتباط المجموعة الهيدروكسيلية لسكر أحد النيوكليوتيدات مع المجموعة الفوسفاتية المرتبطة بالسكر الخاص بنيوكليوتيد آخر، وتشكل سلسلة السكاكر المرتبطة معاً بالتالي عن طريق المجموعات الفوسفاتية :

وهذا هو الجزء الثابت من الدنا.

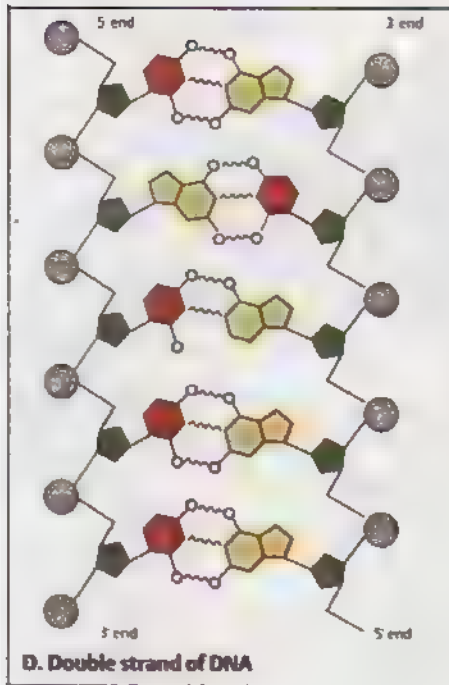
أما الجزء المتغير من السلسلة فهو لأسس النيوكليوتيدية التي تتألي ضمن ترتيب معين، متغير، بالاتجاه '5 إلى '3.



### العلاقة الفراغية

ويكون عمادها تقابل البورينات كأسس دائماً مع الأسس البيريميديّة وذلك ضمن الحلزون المضاعف Double Helix. يرتبط السايٲوزين مع الغوانين دائماً بثلاثة روابط هيدروجينية وكذلك يرتبط الأدينين دائماً مع الثايمين بروابط ثنائية الهيدروجين.

وهكذا نجد أن الأسس تقع في أزواج متكاملة A-T أو C-G دائماً.



### الدنا خيط مضاعف

يشكل الدنا خيطاً مضاعفاً..

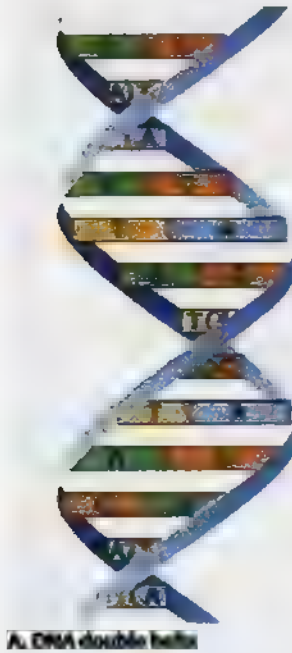
وكتيجة للعلاقة الفراغية للأسس نجد أن السابتوزين في الخيط الأول سيقع دائماً في مقابل الغوانين في الخيط الثاني وكذلك الثايمين في مقابل الأدينين

ونستنتج بالتالي أن تسلسل الأسس في أحد الخيطين هو متممة لتسلسلها في الخيط الآخر. ولعل نوعية التسلسل القاعدي هي أكثر الميزات أهمية في الدنا.

### تركيب الدنا

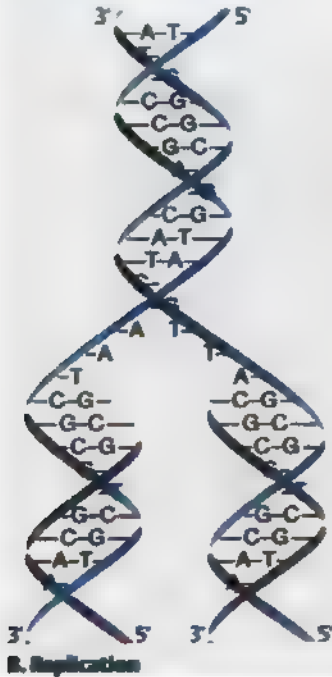


أدرك العالمان جيمس واتسون وفرانيس كريك في العام 1953 أن الدنا يجب أن يكون على شكل حلزون مضاعف، وكان إلقاء الضوء على تركيب الدنا بدايةً لتطور الوراثة الحديثة وإيضاح تركيب الجين وفهم وظيفته على المستوى الجزيئي.



### الدنا حلزون مضاعف

وهو التركيب المميز للدنا حيث تلتف سلسلتا عديدات النيوكليوتيدات حول بعضهما بعضاً وفق محور واحد، حيث تقع أزواج الأسس النيوكليوتيدية في الداخل ويفضل ثبات العلاقة الفراغية لأزواج القواعد ضمن الحلزون المضاعف فإن السلسلتين تكمل إحداها الأخرى تماماً.



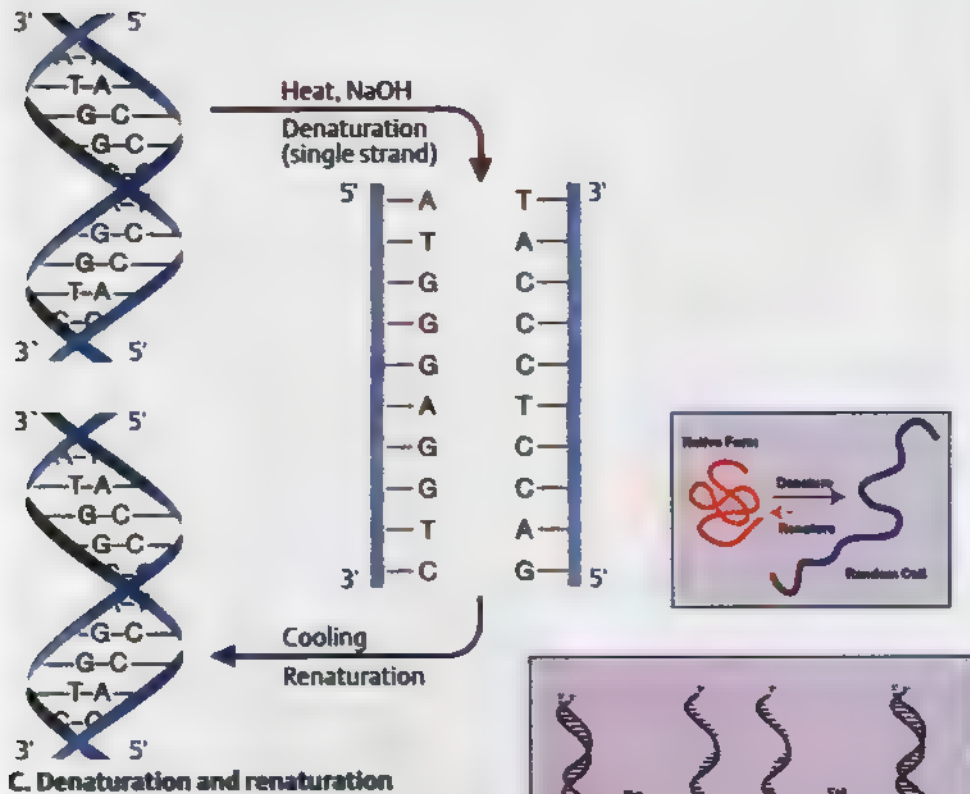
### الانتساخ Replication

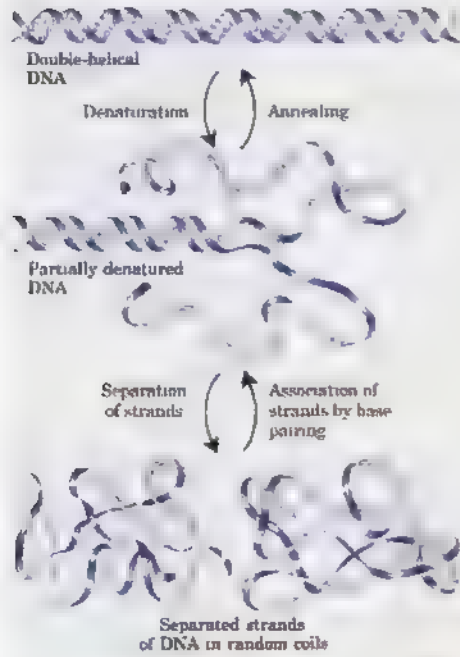
كَوْنُ سلسلتي النيوكليوتيدات تتقابلان بشكل متمم الواحدة للأخرى تماماً، يمكن لأي منهما أن تخدم كنموذج أو مرصاف ((Template من أجل تشكيل) انتساخ) سلسلة جديدة عندما يفتح الحلزون.

إن انتساخ الدنا عملية نصف محافظة بمعنى أن خيطاً جديداً سيتم تشكيله وآخر يحافظ على نفسه كما هو.

### الانفصال (Denaturation) وعود الالتئام (Renaturation)

من المعروف أن روابط الهيدروجين بين أزواج القواعد النيوكليةوتيدية هي روابط ضعيفة، ومع ذلك فإن الدنا يحافظ على ثباته في درجات الحرارة الفيزيولوجية نظراً لأنه جزيء شديد الطول.





يمكن إحداث **الفصل** بين الخيطين المتتامين بواسطة عوامل كيميائية ضعيفة نسبياً (القلويات وغيرها) أو **بالسخن الهادئ**

ويتميز الخيطان المنفصلان بثباتهما النسبي.

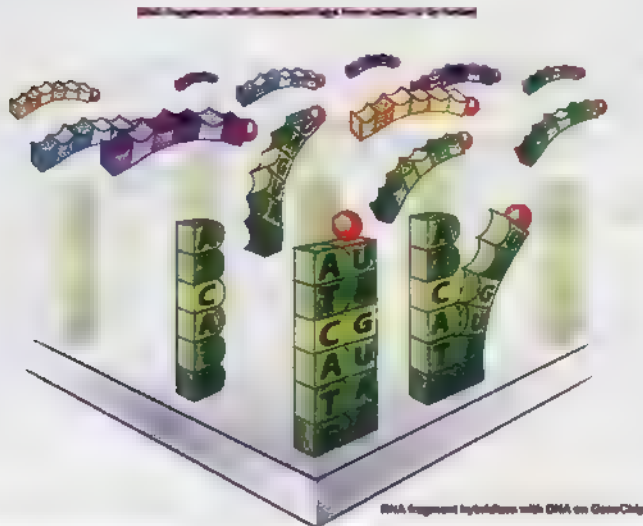
وإذا طبقنا **التبريد** فإن الخيطين المنفردين يعودان للاتصاق لتشكيل خيط مضاعف (عود الالتصاق).

ومن الواضح أن الخيوط غير المتكاملة لا تلتئم مع بعضها. ويعتبر ذلك أساساً لطريقة مهمة جداً لتمييز الحموض النووية :

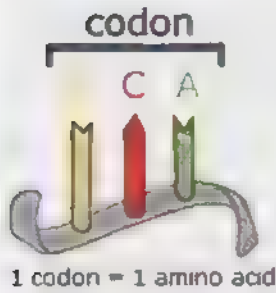
يمكننا باستخدام خيط مفرد معروف المنشأ

أو التركيب أن نميز الخيط الآخر الذي سيلتئم معه من الخيوط المجهولة (تهجين: **Hybridization**).

وتُعد عملية التهجين هذه للقطع المتممة للدنا أساساً مهماً في تحليل الجينات.





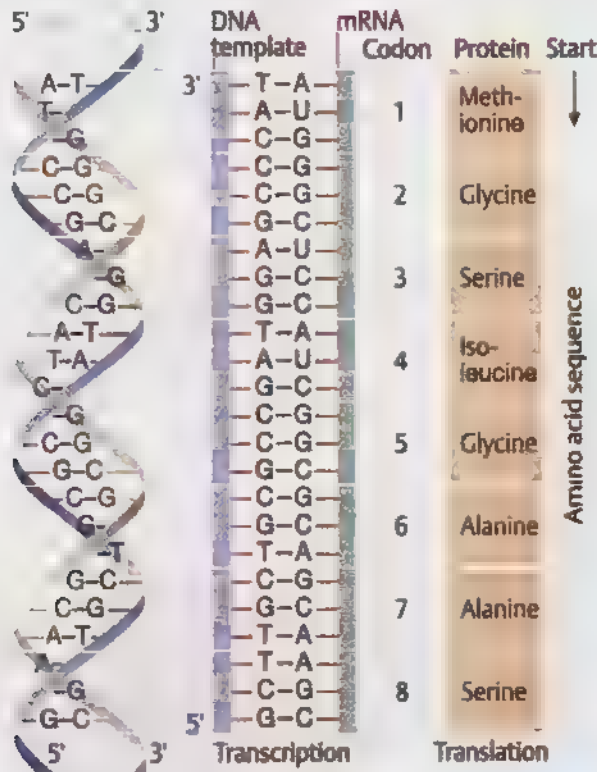


### نقل المعلومات الوراثية

تقع المعلومات الوراثية في تسلسل أزواج القواعد النيوكليوتيدية.

وتعرف السلسلة ( Sequence) المؤلفة من ثلاثة أزواج قواعد بأنها الكلمة التي ترمز لحمض أميني وتدعى بالرمزة (Codon).

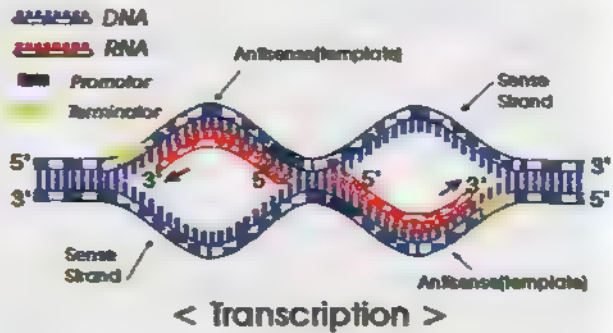
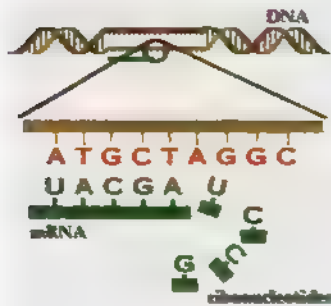
وإن سلسلة الروامز المتتالية تحدد سلسلة من الحموض الأمينية. وتشكل بالتالي عديدة الببتيدات وهذا ما يدعى بالتاج الجيني Gene product.



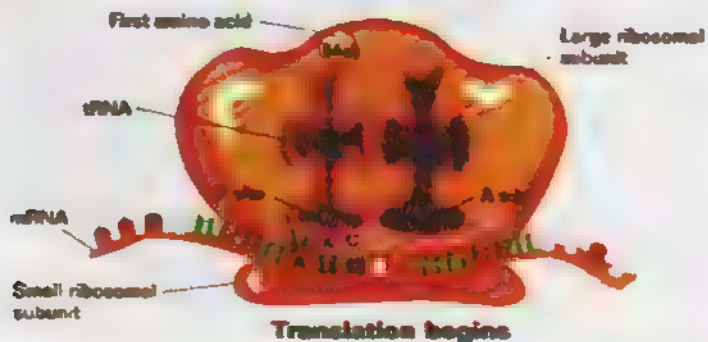
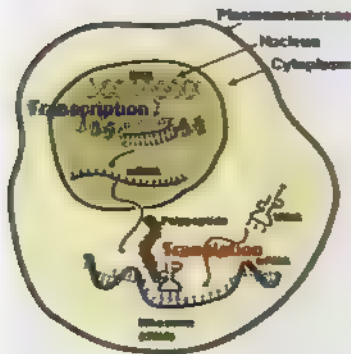
D. Transmission of genetic information

تقوم سلسلة أزواج القواعد أولاً بنقل (انتساخ **Transcription**) المعلومات من أحد خيطي الدنا إلى جزيء آخر حامل للمعلومات يدعى بالرنـا المرسال (**Messenger RNA**).

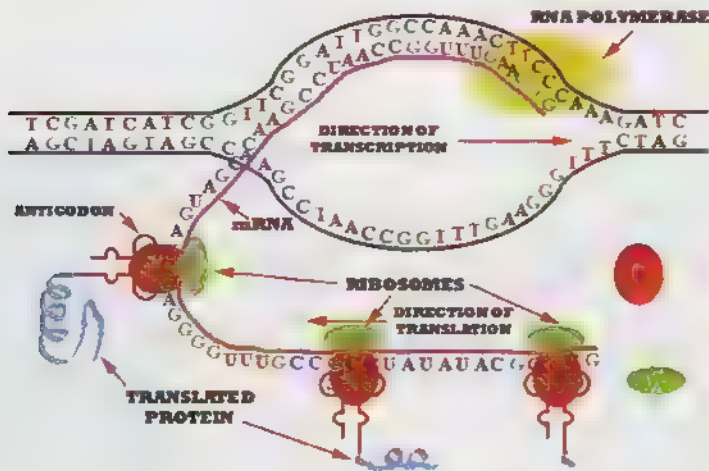
### Transcription



ومن ثم نأخذ سلسلة القواعد في الرنـا الرسول كمرصاف لتشكيل سلسلة حموض أمينية موافقة بترتيب الروامز وهذه هي عملية الترجمة (**Translation**).



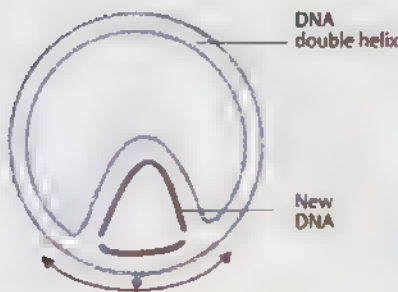
وهكذا يمكن أن نعرف الجين بأنه قطعة من الدنا مسؤولة عن تركيب عديد الببتيد وقد يتطلب الأمر عدة جينات لتركيب بروتين واحد.



## انتساخ الدنا DNA Replication

### الانتساخ في الخلايا بدائية النواة

يبدأ انتساخ الدنا حلقي الشكل في صبغي البكتيريا في نقطة واحدة، ومنها ينطلق في الاتجاهين حتى يتم تضاعف الدنا ويتشكل صبغيان.



1. DNA replication in the bacterial chromosome

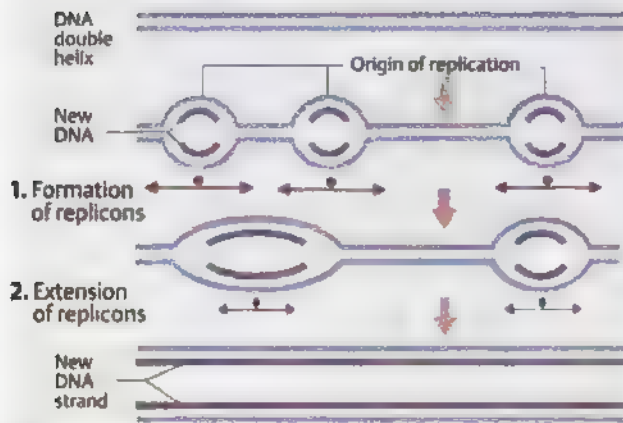
A. Prokaryotic replication begins at one site



2. Prokaryotic replication in an autoradiogram in *E. coli* (J. Cairns)

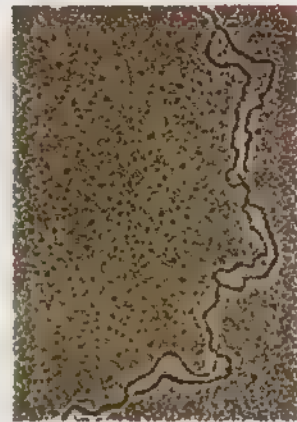
## الانتساخ في الخلايا حقيقية النواة

ويتم في مرحلة محددة من حياة الخلية (المرحلة S). ولو بدأ الانتساخ في نقطة واحدة لاستغرق زمناً طويلاً جداً، والواقع أن الانتساخ يبدأ في أماكن متعددة، ومن كل موقع ينطلق في اتجاهين نحو المواقع الأخرى حتى يتم تضاعف الدنا.



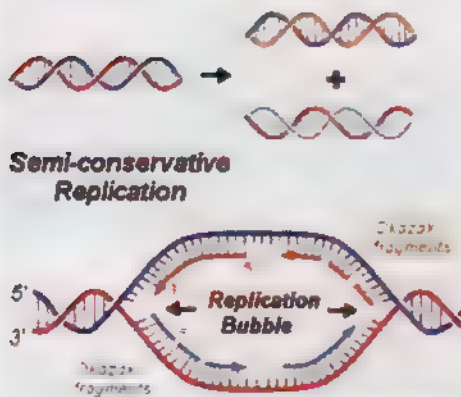
3. Replication completed

B. Eukaryotic replication begins at several sites



4. Eukaryotic replication in the EM (D. S. Hogness)

## خط الانتساخ

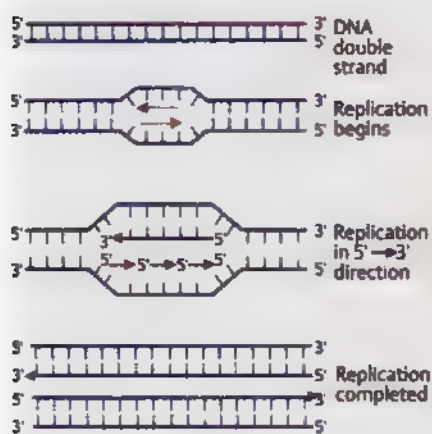


(c) 2000 Chemis

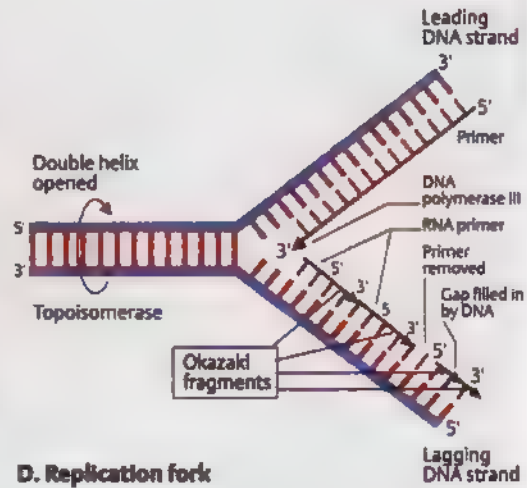
يصنع الدنا الجديد دائماً في الاتجاه 5' إلى 3' إذ لا يمكن لأي نيوكليوتيد جديد أن يرتبط في الطرف الهيدروكسيلي 5' لسلسلة النيوكليوتيدات.

## شبكة الانتساخ

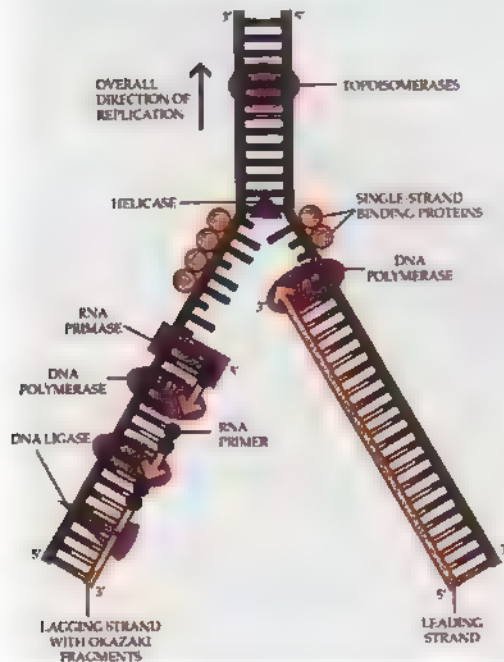
يلاحظ أن الدنا يأخذ شكل الشبكة (Fork) بحيث يخدم كل من فرعيها كمرصاف لتصنيع الدنا الجديد.



C. Scheme of replication



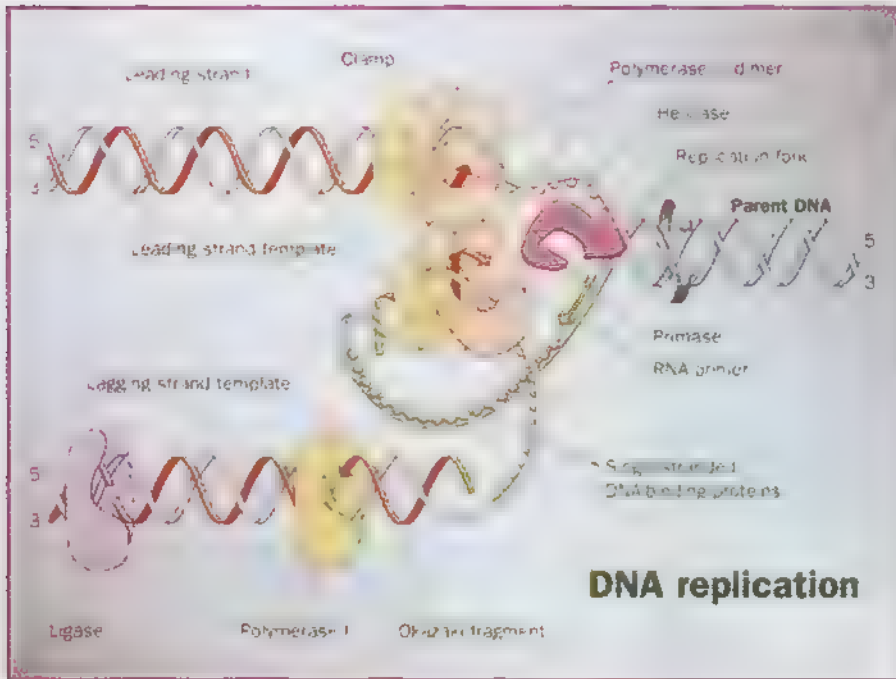
D. Replication fork



في البداية يفصل الحلزون المضاعف في نقطة الانتساخ عن طريق نظام خمائري. ونظراً لأن الخيطين الأيمن متعاكسان بالتوازي فإن الانتساخ يتم دائماً ودون انقطاع في خيط دنا واحد فقط (الاتجاه 5' إلى 3').

أما في الخيط الآخر (الاتجاه 3' إلى 5') فإن الدنا يتم انتساخه على شكل قطع صغيرة متكررة (قطع أوكازاكي).

ونحتاج هنا لقطعة صغيرة من الرنا لتخدم كمشروع **Primer** لانطلاق الانتساخ. ويصنع هذا البادئ عن طريق أنظيم يدعى **مكوثر الرنا RNA polymerase** ويتم إزالة بادئ الرنا في المراحل اللاحقة.

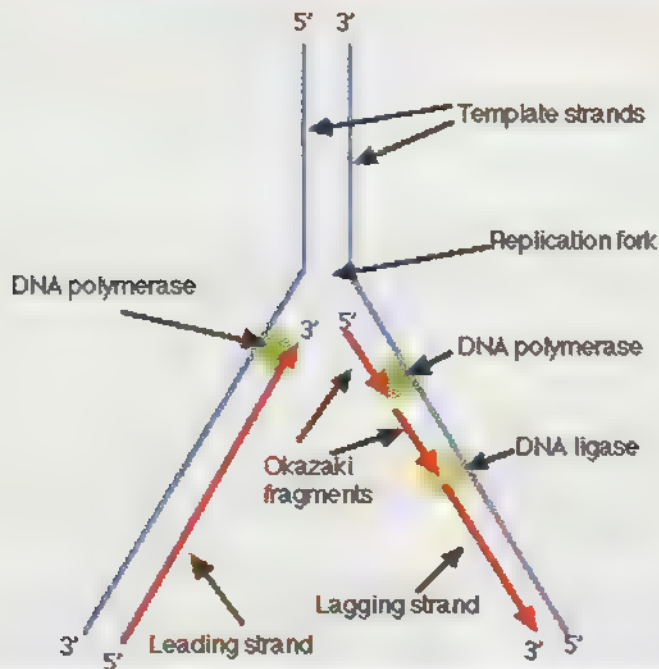
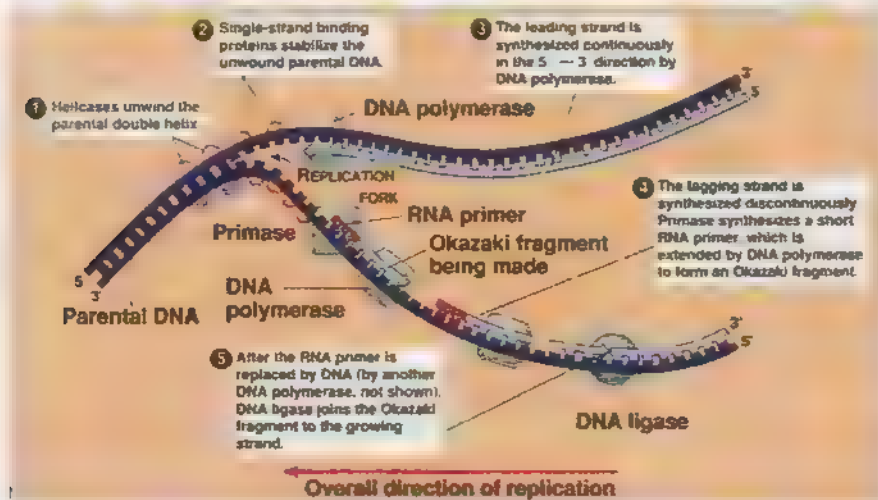


وفي النهاية ترتبط قطع الدنا الجديدة مع بعضها عن طريق أنظيم يدعى رابط الدنا **DNA Ligase**. يسمى الأنظيم (الخميرة) المسؤول عن تصنيع الدنا مكوثر الدنا **DNA polymerase** وهو جزيء كبير ومعقد.

ومن المعروف أنه يمكن حدوث بعض الأخطاء خلال الانتساخ، ولكن كل القطع المصنعة خطأ تتم إزالتها بآلية معقدة وتعوض بقطع صحيحة جديدة.



## A SUMMARY OF DNA REPLICATION



## الإملاء Transcription والترجمة Translation

من المفروض أن تتحول **المعلومات** التي تمثلها سلسلة النيوكليوتيد في الجين إلى **وظيفة حيوية مهمة**. ويتم ذلك عن طريق البروتينات سواءً بشكل مباشر عن طريق دخولها في تفاعل كيموحيوي، أو بشكل غير مباشر عن طريق تنظيمها لنشاط جين آخر.

إن سيلان (جريان) المعلومات الوراثية يتم دائماً في اتجاه واحد ويتطلب خطوتين رئيسيتين: **الإملاء والترجمة**.

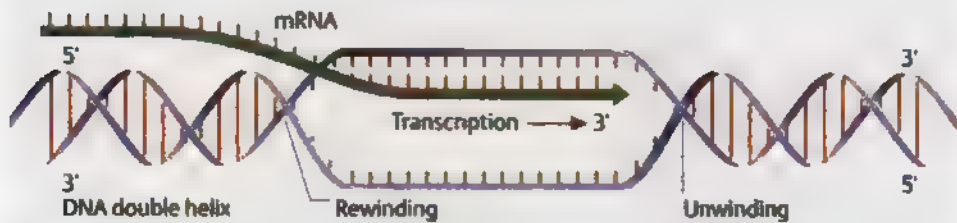
في البداية يتم **إملاء** المعلومة الخاصة بالتسلسل الرامز لجين ما إلى **جزء رنا وسيط** يتم تصنيعه على شكل سلسلة متممة بدقة للتسلسل الرامز في الدنا.

وفي الخطوة الثانية تتم **ترجمة** معلومات التسلسل الخاص بهذا الرنا الرسول إلى سلسلة حموض أمينية موافقة.

## الإملاء Transcription

ينفتح الدنا عن طريق مجموعة معقدة من البروتينات تحدث تباعداً بين خيطيه في **منطقة الجين**.

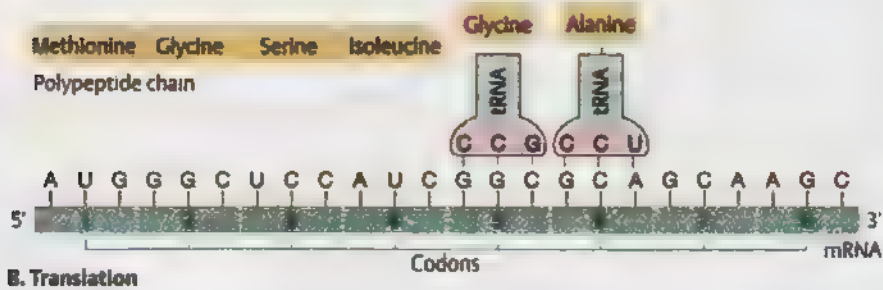
يخدم أحد الخيطين (الخيط الرامز) كمرصاف لإملاء المعلومات للرنا الذي يصنع في الاتجاه 5' إلى 3' كالعادة.



A. Transcription

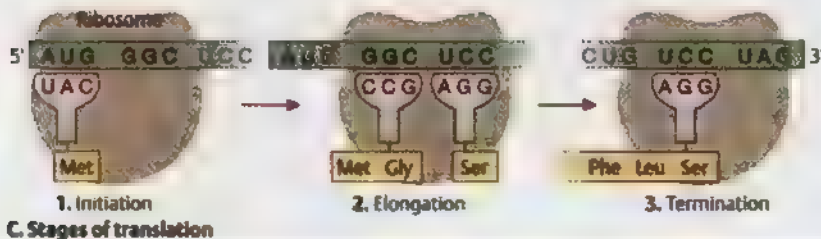
## الترجمة Translation

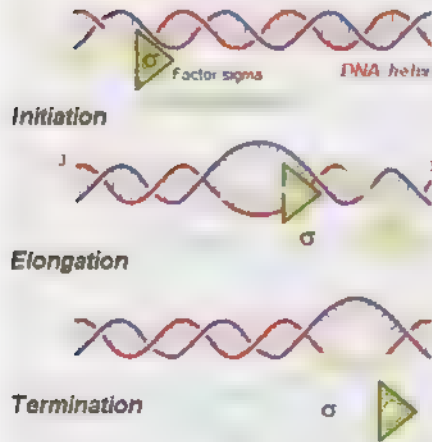
ويتم خلالها تحويل سلسلة الروامز في الرنا الرسول إلى سلسلة موافقة من الحموض الأمينية. ويتم الترجمة في إطار قارئ يبدأ في نقطة ما تدعى رامزة البدء Start Codon. يتم ربط الحموض الأمينية مع بعضها بعضاً عن طريق الرنا الناقل TransferRNA. ولكل حمض أميني رنا الناقل الخاص به الذي يتميز بوجود منطقة تتمم الرامزة الموجودة على الرنا الرسول تدعى بالرامزة المضادة Anticodon.



## مراحل الترجمة

تم الترجمة (تصنيع البروتين) في الهيولى خارج النواة وبالتحديد في الريباسات Ribosomes. تبدأ عملية الترجمة بمرحلة بدء الانطلاق بوجود الرنا الرسول والريباسة والرنا الناقل ويتطلب ذلك عدداً من عوامل البدء (الانطلاق). وفي المرحلة التالية (التطاوّل) عن طريق إضافة الحموض الأمينية المقررة بالروامز المتتالية، واحداً بعد الآخر، لترتبط ببعضها.





وتشمل هذه المرحلة ثلاثة أجزاء :

تميز الرامزة ثم ربط الحمض الأميني ثم الحركة حيث تنزاح الرياسة لمسافة ثلاثة قواعد (رامزة).

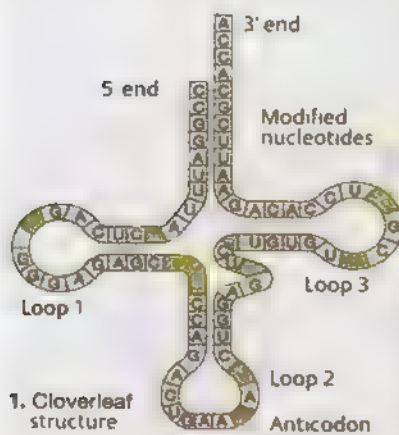
وتنتهي الترجمة عندما تظهر أحد روامز التوقف الثلاثة المعروفة على الرنا الرسول. ثم تغادر السلسلة عديدة البيبتيد الرياسة.

## تركيب الرنا الناقل tRNA

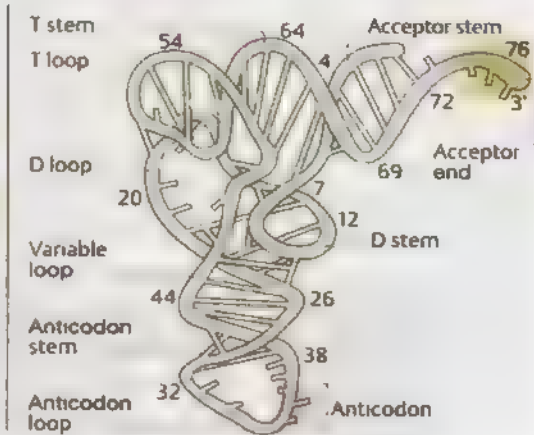
للرنا الناقل شكل مميز يشبه ورقة الرسم يحوي ثلاث مناطق وحيدة الخيط وأربع مناطق جذعية ثنائية الخيط.

له في الحقيقة شكل ثلاثي لأبعد ويحوي عدة مناطق وظيفية وأهمها المنطقة التي تميز رامزة الرنا الرسول، وتدعى الرامزة المضادة.

والمنطقة الثانية المهمة تدعى بالجذع المستقبل للحمض الأميني المناسب وذلك في النهاية 3'.



D. Structure of transfer RNA (tRNA)



2. Three-dimensional structure

## البحث الرابع

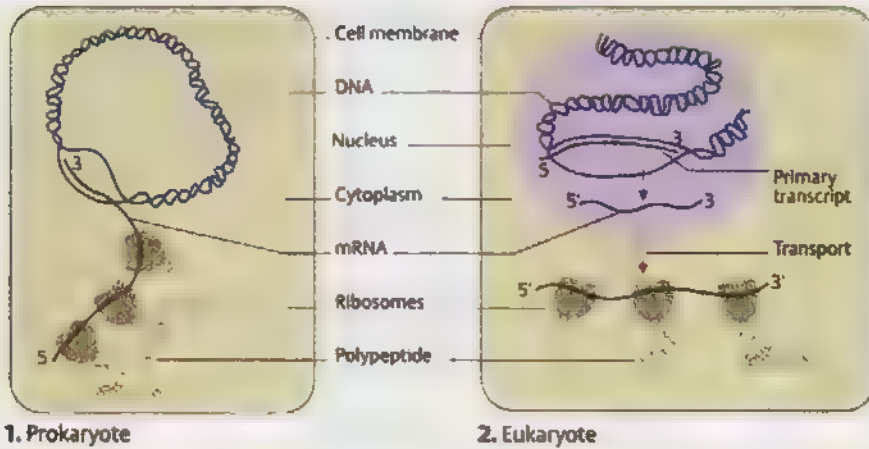
# الجينات Genes

### الجينات والطفرة

تحتزن المعلومات التي تنتقل خلال الانتساخ والإملاء في وحدات تسمى جينات ويختلف ترتيب وتنظيم الجينات في الخلايا بدائية النواة عنه في الخلايا حقيقية النواة.



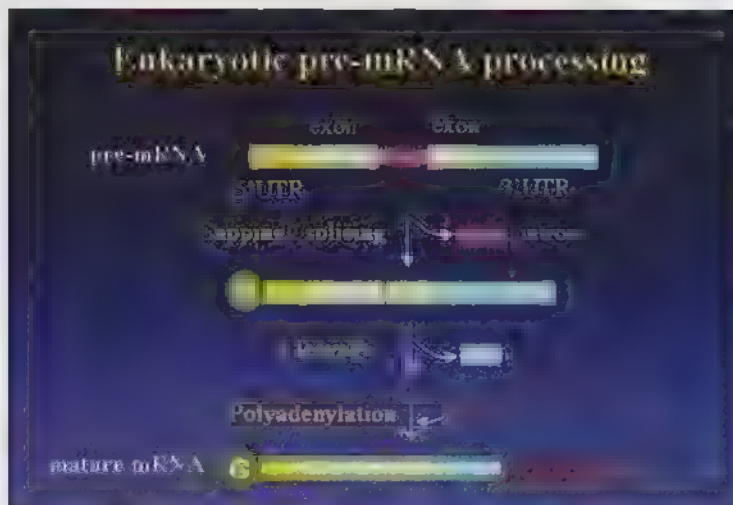
في الخلايا بدائية النواة (كالجراثيم مثلاً) يخدم الرن مباشرة كمرصاف للترجمة. ريبونو تسلسل الدنا مع الرنا تماماً كالعلاقة 1:1 وبشكل خطي.



A. Transcription and translation in prokaryotes and eukaryotes

أما في الخلايا حقيقية النواة، فالألمية البدئية Primary Transcript (طليعة الرنا الرسول) تتشكل أولاً. ثم تتحول إلى الرنا الرسول بعد أن تزال منها القطع غير الرامزة، وذلك قبل أن تغادر النواة

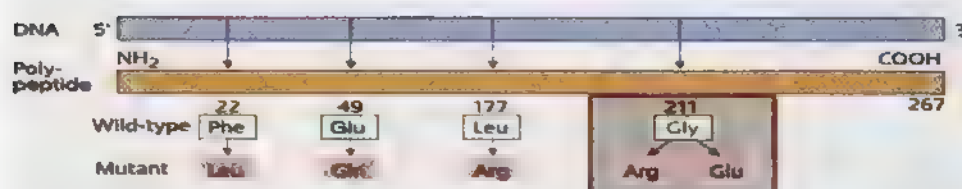
والسبب في هذا الفارق أن الجينات تصطف بجانب بعضها بعضاً على خيط الدنا في الخلايا بدائية النواة، أما في حقيقية النواة فإن هناك قطعاً عديدة غير رامزة **Introns** تتداخل بين القطع الرامزة وتدعى بالمقابل **Exons**.





## الدنا والطفرة Mutation

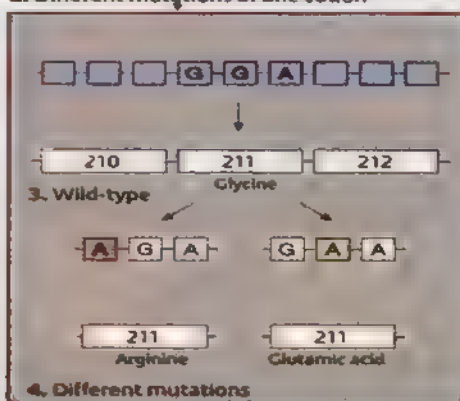
يتطابق الدنا الرامز وعديد الببتيد الموافق له بشكل خطي. وإن أي تغير (طفرة) في تسلسل قواعد الدنا يمكن أن يؤدي إلى اختلاف في الرامزة و يتوافق موقع التغير الناتج في سلسلة الحموض الأمينية مع موقع هذه الطفرة، ولكل طفرة موقع محدد. ستؤدي الطفرة إلى تغير الحمض الأميني حسب نوع التغير الذي أصاب الرامزة. ويمكن أن تحدث طفرات مختلفة في رامزة ما معينة في جزيئات مختلفة من الدنا.



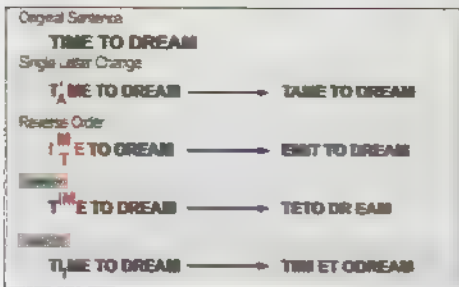
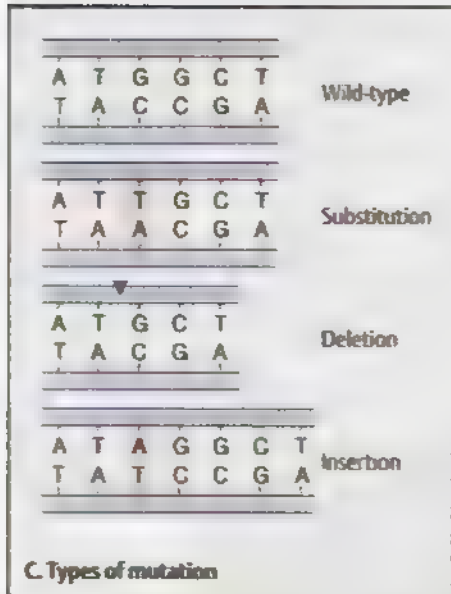
1. Defined position of a mutation

B. DNA and mutation

2. Different mutations of one codon



4. Different mutations



## أنواع الطفرات

يوجد أساساً ثلاثة أنواع من الطفرات التي تشمل نيوكليوتيداً واحداً (طفرة نقطية):  
إبدال أو حذف أو إدخال.

في حالة **الاستبدال** تتعلق النتائج بكيفية تغير الرامزة. إذ يمكن أن يؤدي الاستبدال إلى تغير الرامزة بحيث يستبدل الحمض الأميني بآخر خاطئ ضمن السلسلة في الموقع نفسه، ولكن دون تأثير على استمرار القراءة.

وتدعى الطفرة حينها: سوء فهم Missense.

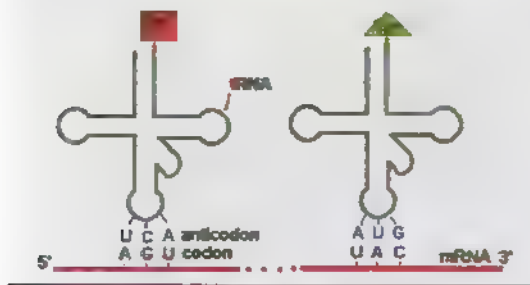
أما **الحذف أو الإدخال** فإنهما يؤديان إلى انزياح في إطار القراءة : طفرة الانزياح Frameshift التي تؤدي إلى اختلاف كلي في قراءة الروامز التالية لها.

## الرموز الوراثي Genetic Code

ويعرف بأنه: مجموعة القوانين الحيوية التي يترجم عن طريقها تسلسل الدن إلى تسلسل حموض أمينية.

ومن المعروف أن الجينات لا تترجم مباشرة إلى بروتينات وإنما بشكل غير مباشر عن طريق الرنا الرسول.

وتتألف الرامزة (التي ترمز لحمض أميني ما) من ثلاثة أزواج من القواعد (النيوكليوتيدية).



يشمل الرموز الوراثي أيضاً قطعاً تسلسلية خاصة ببدء (رامزة البدء) أو إنهاء (رامزة التوقف) المنطقة الرامزة.

والرموز الوراثي عام ومشارك، وتتواجد الروامز نفسها في العضويات المختلفة.

		2nd base in codon				
		U	C	A	G	
1st base in codon	U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Tyr	U C A G
	C	Leu Leu Leu Leu	Phe Phe Phe Phe	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
	A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
	G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

The Genetic Code

[www.accessscience.org/AB/GG/genetic.html](http://www.accessscience.org/AB/GG/genetic.html)

## الرموز في الرنا الرسول

تخصص كل رامزة بمحمض أميني واحد ولكن حمضاً أمينياً معيناً قد تختص به أكثر من رامزة، بفضل وفرة الروامز. فهناك رامزتان لحمض الفينيل آلانين، وستة روماز لحمض السيرين. ويتمتع الكثير من الحموض الأمينية بأكثر من رامزة.

Nucleotide base					
First	Second				Third
	Uracil (U)	Cytosine (C)	Adenine (A)	Guanine (G)	
Uracil (U)	P Phenylalanine (Phe)	S Serine (Ser)	Y Tyrosine (Tyr)	C Cysteine (Cys)	U
	P Phenylalanine (Phe)	S Serine (Ser)	Y Tyrosine (Tyr)	C Cysteine (Cys)	C
	L Leucine (Leu)	S Serine (Ser)	Stop Codon	Stop Codon	A
	L Leucine (Leu)	S Serine (Ser)	Stop Codon	W Tryptophan (Trp)	G
Cytosine (C)	L Leucine (Leu)	P Proline (Pro)	H Histidine (His)	R Arginine (Arg)	U
	L Leucine (Leu)	P Proline (Pro)	H Histidine (His)	R Arginine (Arg)	C
	L Leucine (Leu)	P Proline (Pro)	Q Glutamine (Gln)	R Arginine (Arg)	A
	L Leucine (Leu)	P Proline (Pro)	Q Glutamine (Gln)	R Arginine (Arg)	G
Adenine (A)	I Isoleucine (Ile)	T Threonine (Thr)	N Asparagine (Asn)	S Serine (Ser)	U
	I Isoleucine (Ile)	T Threonine (Thr)	N Asparagine (Asn)	S Serine (Ser)	C
	I Isoleucine (Ile)	T Threonine (Thr)	K Lysine (Lys)	R Arginine (Arg)	A
	S Met (Methionine)	T Threonine (Thr)	K Lysine (Lys)	R Arginine (Arg)	G
Guanine (G)	V Valine (Val)	A Alanine (Ala)	D Aspartic acid (Asp)	G Glycine (Gly)	U
	V Valine (Val)	A Alanine (Ala)	D Aspartic acid (Asp)	G Glycine (Gly)	C
	V Valine (Val)	A Alanine (Ala)	E Glutamic acid (Glu)	G Glycine (Gly)	A
	V Valine (Val)	A Alanine (Ala)	E Glutamic acid (Glu)	G Glycine (Gly)	G

A. Genetic code for all amino acids in mRNA

وقد أدت الأبحاث إلى تحديد روماز جميع الحموض الأمينية.

Second Position											
U		C		A		G					
code	Amino Acid	code	Amino Acid	code	Amino Acid	code	Amino Acid	code	Amino Acid		
U	UUU	UUC	ser	UAU	tyr	UGU	cys	UUU	U		
	UUC	UCC		UAC		UGC		UUC	C		
	UUA	UCA		UAA	STOP	UGA	STOP	UUA	A		
	UUG	UCG		UAG	STOP	UGG	trp	UUG	G		
C	CUU	CCU	pro	CAU	his	CGU		CUU	U		
	CUC	CCC		CAC		CGC	arg	CUC	C		
	CUA	CCA		CAA	gln	CGA		CUA	A		
	CUG	CCG		CAG		CGG		CUG	G		
A	AUU	ACU	thr	AAU	asn	AGU	ser	AUU	U		
	AUC	ACC		AAC		AGC		AUC	C		
	AUA	ACA		AAA	lys	AGA	arg	AUA	A		
	AUG	ACG		AAG		AGG		AUG	G		
G	GUU	GCU	ala	GAU	asp	GGU		GUU	U		
	GUC	GCC		GAC		GGC	gly	GUC	C		
	GUA	GCA		GAA	glu	GGA		GUA	A		
	GUG	GCG		GAG		GGG		GUG	G		

## الرموز المختصر

تختصر أسماء الحموض الأمينية إلى حرف واحد (أو إلى ثلاثة حروف سابقاً).  
فالفينيل آلانين يختصر إلى **F** (سابقاً PHE) والبرولين إلى **P** (سابقاً PRO) وهكذا.... ورمزة البدء هي AUG (الميثايونين) أما رمزة الإنهاء فهي: UAA أو UAG أو UGA.  
والحمضان الأمينان الوحيدان اللذان لكل منهما رمزة واحدة فقط هما: الميثايونين (AUG) والتريبتوفان (UGG).

Start AUG	F (Phe) UUU UUC	L (Leu) CUU CUC CUG CUA UUG UUA	R (Arg) CGU CGC CGG CAA AGG AGA	V GUU GUC GUG GUA
Stop UAA UAG UGA	C (Gly) GGU GGC GGG GGA	M (Met) AUG	S (Ser) UCU UCC UCG UCA AGU AGC	W (Trp) UGG
A (Ala) GCU GCC GCG GCA	H (His) CAU CAC	N (Asn) AAU AAC	T (Thr) ACU ACC ACG ACA	Y (Tyr) UAU UAC
C (Cys) UGU UGC	I (Ile) AUU AUC AUA	P (Pro) CCU CCC CCG CCA	B (Asx) Asn or Asp	
D (Asp) GAU GAC	K (Lys) AAG AAA	Q (Gln) CAG CAA	Z (Glx) Gln or Glu	
E (Glu) GAG GAA				

B. Abbreviated code

## التمييز بأكثر من سلسلة نيوكليوتيدية

باعتبار أن الرموز الوراثي كبير ووافر، فإنه يمكن لأكثر من سلسلة نيوكليوتيدية أن ترمز لسلسلة حموض أمينية واحدة.

ومع ذلك فإن الفروق لا تتعدى موقعاً واحداً (ونادراً اثنين) من الروامز الثلاثية.

CAGUCUAUGGCAAAUAAGGUAGACCAU

A → Met<sup>1</sup> Ala<sup>2</sup> Asn<sup>3</sup> Lys<sup>4</sup> Val<sup>5</sup> Asp<sup>6</sup> His<sup>7</sup>

B → Tyr<sup>1</sup> Gly<sup>2</sup> Lys<sup>3</sup> stop

C → Leu<sup>1</sup> Trp<sup>2</sup> Glu<sup>3</sup> Ile<sup>4</sup> Arg<sup>5</sup> stop

**C. Open reading frame (ORF)**

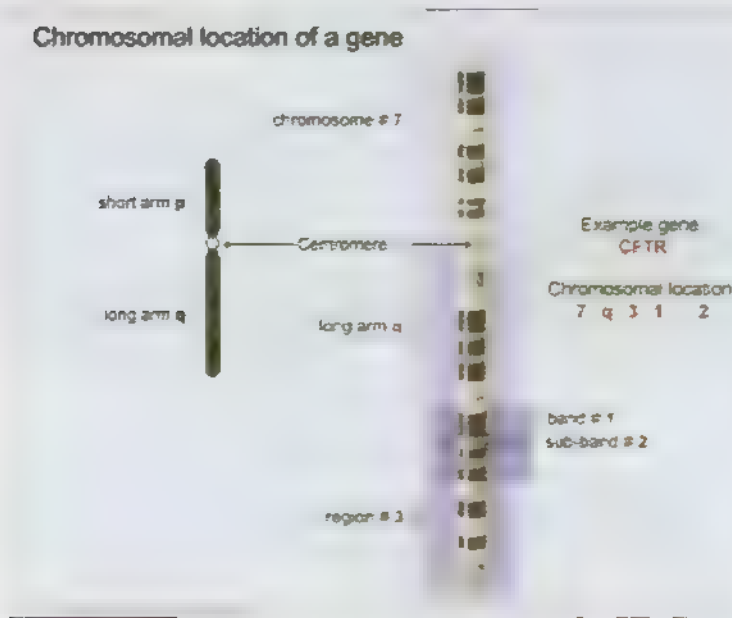
UUA	CCU	AUU	AAA	AAA	CGG
Leu	Pro	Ile	Lys	Lys	Arg
CUG	CCG	AUA	AAG	AAG	CGA

**D. Coding by several different nucleotide sequences**

## تركيب الجينات

تتألف الجينات من مناطق رابطة (خارج Exons) ومناطق غير رابطة (دواخل Introns).  
هذه الموهلة الأولى يبدو أنه من غير الضروري أن يحمل الدنا في طياته مناطق لا وظيفة لها ضمن الجينات.

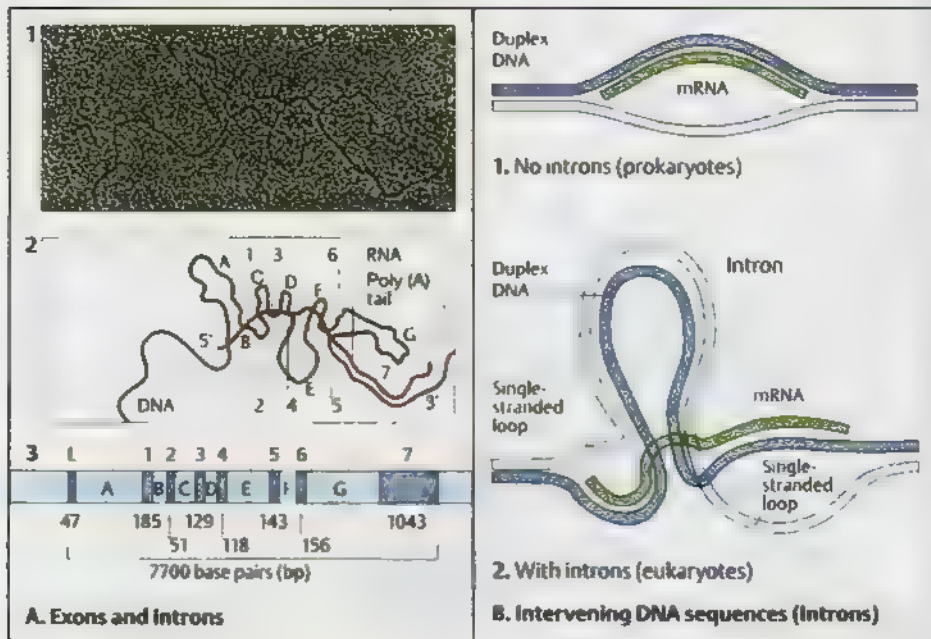
ويكافئ تبين أن لهذه المناطق أهمية تطورية كبيرة، إذ إنه يمكن ظهور جينات جديدة على حساب الجينات السابقة، وذلك عندما يعاد ترتيب أجزاء من جينات مختلفة على مواقع صبغية خلال عملية التطور.



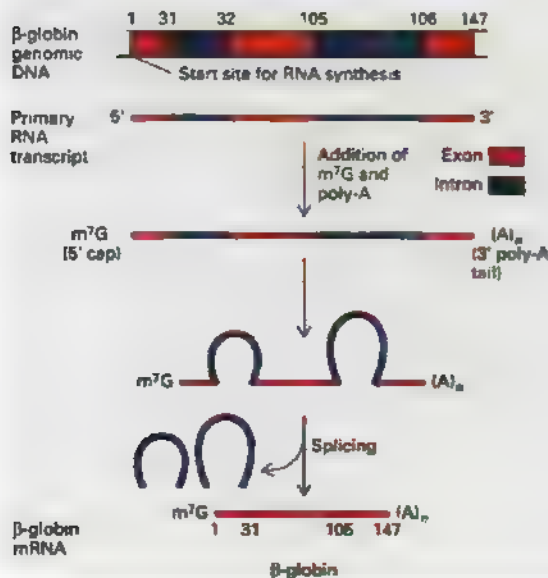
## الخوارج والدواخل

اكتشف في العام 1977 أن طول الدنا في الجين أكبر من طول الرنا الرسول الموافق، وكان ذلك مدهشاً في البداية ولكن السبب أصبح واضحاً عندما تبين أن بعض قطع الرنا الرسول البدئي تزال قبل البدء بعملية الترجمة، وقد تم إثبات ذلك بالتصوير بالمجهر الإلكتروني.





وقد لوحظ أنه عندما تم تهجين الرنا الرسول مع خيط الدنا الوحيد الموافق له ظهرت عرى  
 Loops وحيدة الخيط من الدنا، لأن التهجين كان يتم في بعض قطع الدنا فقط.

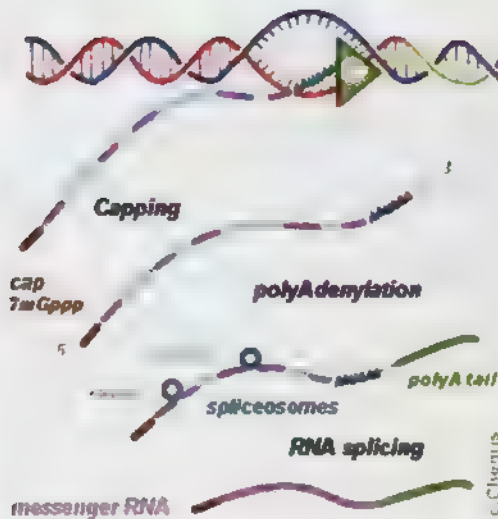
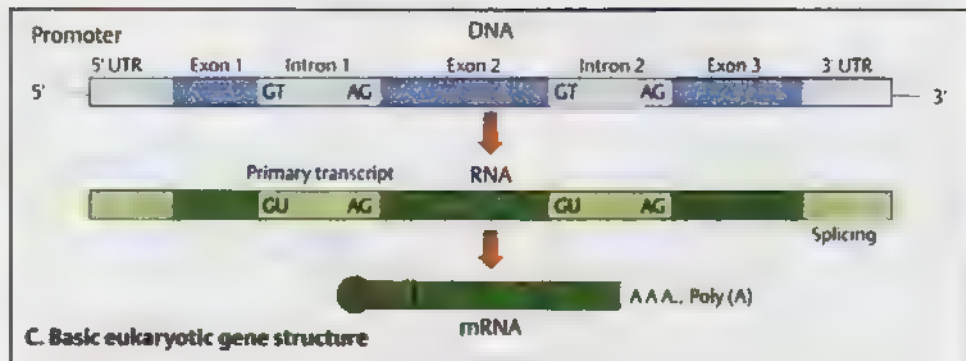


وهكذا سميت القطع التي خضعت  
 للتهجين بالخارج **Exons** أما القطع  
 الأخرى التي أخذت شكل العرى  
 فسميت بالدواخل **Introns**.

ويتميز كل جين بترتيب معين  
 للخارج والدواخل.

## التركيب القاعدي للجين

تتم عملية الإملاء Transcription من قبل الخوارج والدواخل بحيث يتكون لدينا الرنا الرسول البدئي ويجب أن نعلم أن الخوارج الأولى والأخيرة في كل جين تحوي سلاسل (قطع) لا تخضع لعملية الإملاء.



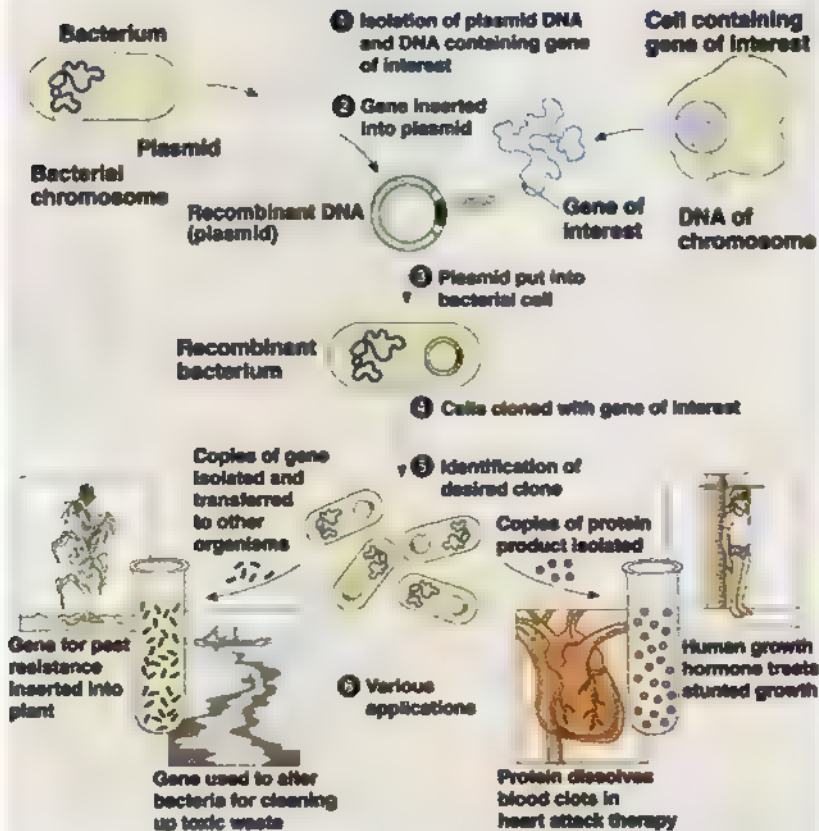
أما الدواخل فتم إزالتها من الرنا الرسول الطبيعي، ثم تتصل الخوارج مع بعضها بعضاً في عملية تسمى **التضافر Splicing** والتضافر عملية دقيقة جداً لا تسمح بأي ضياع.

ويخضع الرنا الرسول (الناضج) لعملية إضافة جزء لإحدى نهايتيه تزيد من ثباته ويدعى هذا الجزء **بالقلنسوة Cap** كما يضاف إلى النهاية الأخرى سلسلة من الأدنين (Poly-A) تدعى **الذيل**.

## البحث الخامس

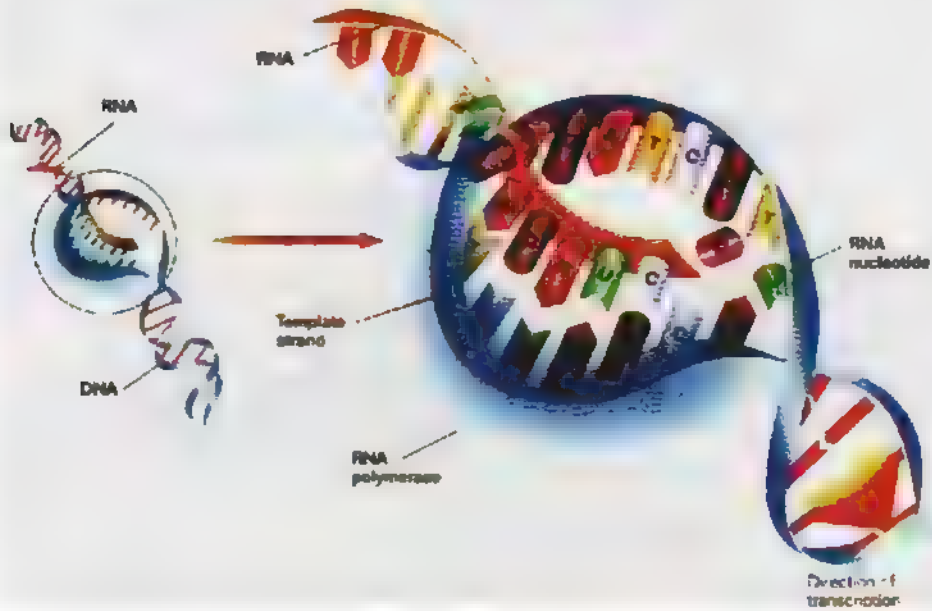
# الدنا المأشوب

## Recombinant DNA



## سلسلة الدنا DNA sequencing

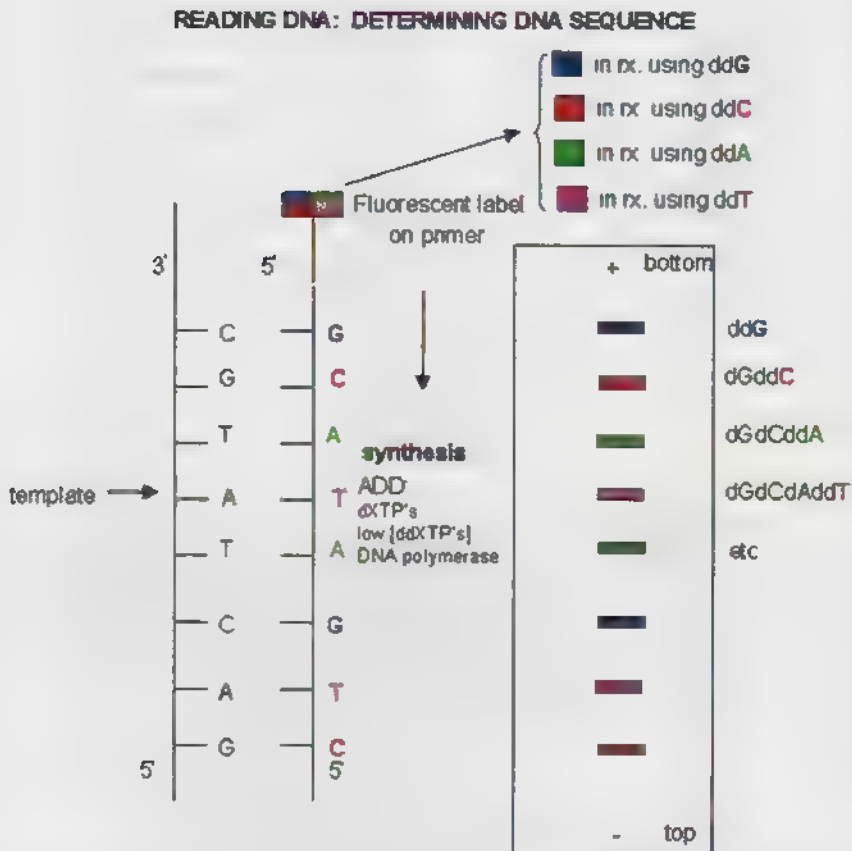
إن معرفة التسلسل النوكليوتيدي للجين يوفر لنا معلومات مهمة عن تركيبه ووظيفته وعلاقته (من حيث التطور) مع جينات أخرى مماثلة في العضويات المتماثلة أو المختلفة. لذلك كان لاكتشاف الطرق البسيطة نسبياً لتحديد تسلسل (سلسلة) الدنا في السبعينيات، أهمية كبرى.



## تحديد التسلسل بالتحطيم الكيميائي (السلسلة كيميائياً)

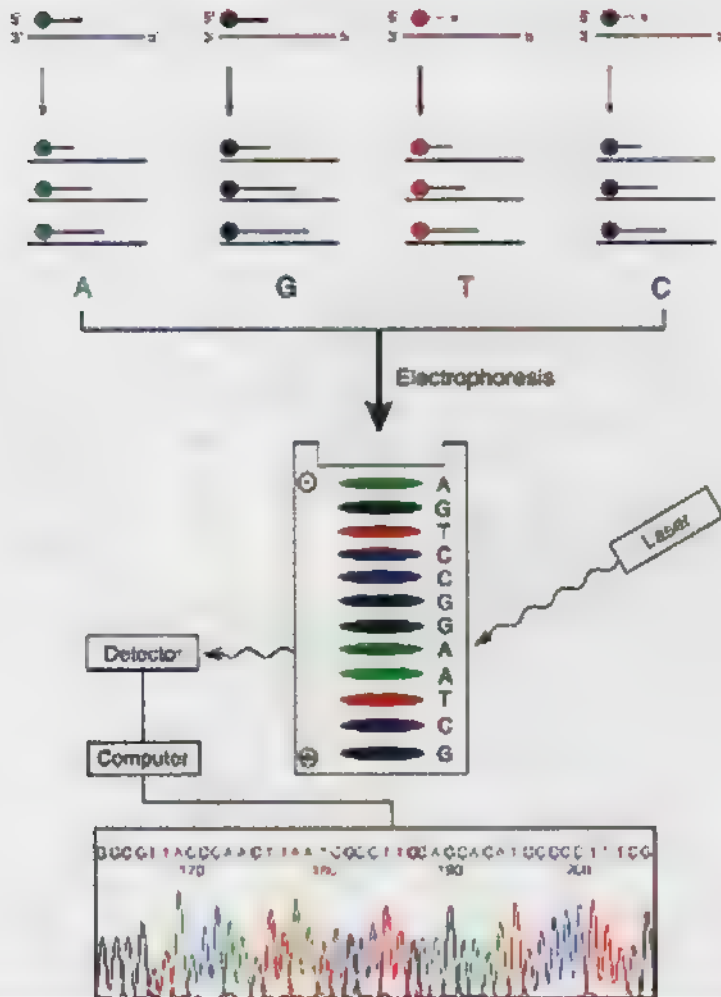
ونستخدم هنا بعض المواد الكيميائية القادرة على قطع خيط الدنا في مواقع أسس (قواعد) معينة.

وهي أربع مواد تستخدم في أربعة تفاعلات (تفاعل لكل قاعدة).



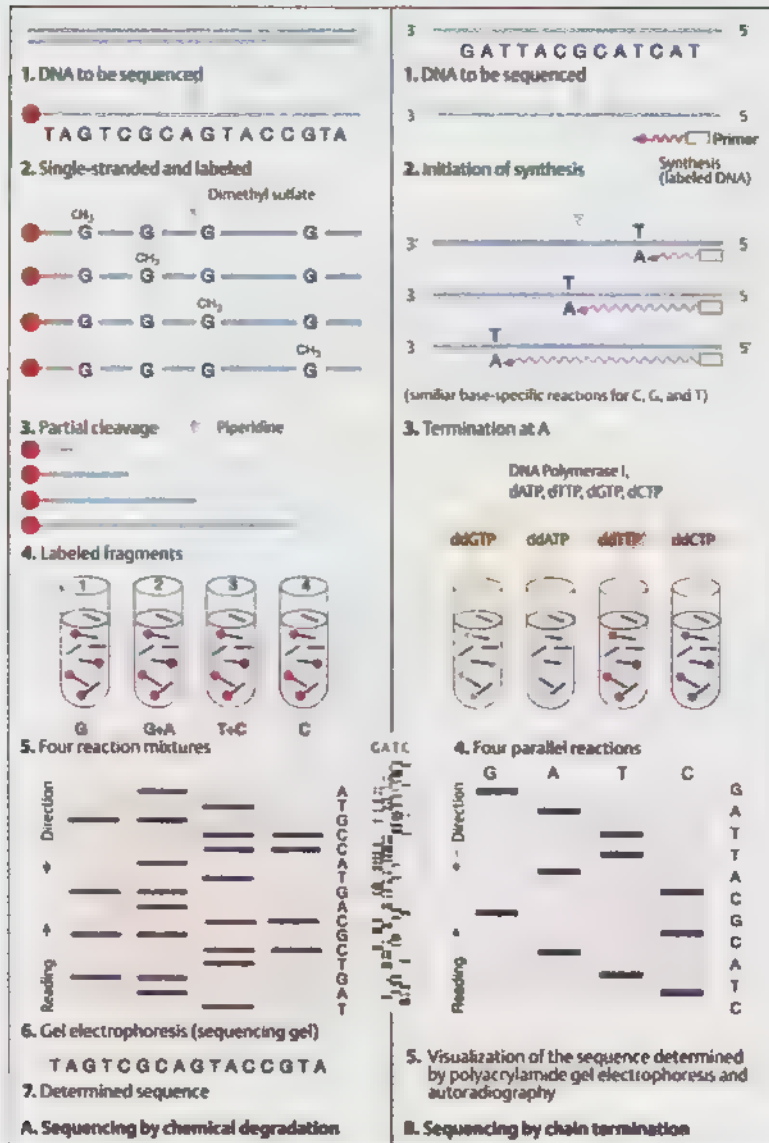
Scan gel by laser excitation and fluorescence emission

ويؤدي القطع إلى ظهور مجموعة مختلفة الطول من قطع خيط الدنا.  
ويتقرر حجم القطع في التفاعل بحسب نوع النوكليوتيد النوعي للتفاعل.

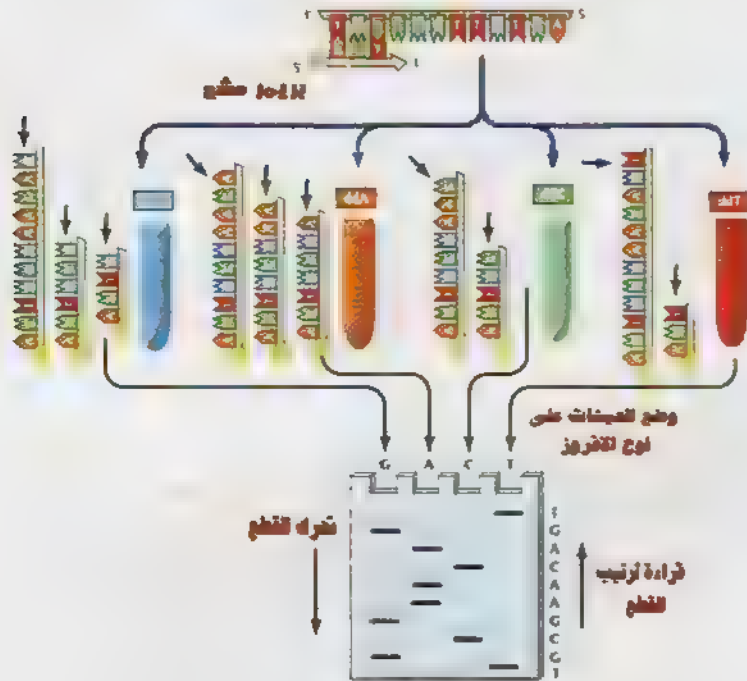




تكون كمية المادة الكيميائية محدودة بحيث تتم إضافة جذر الميثيل لنوكليوتيد واحد في كل قطعة من الدنا في حين تبقى القواعد الأخرى من النوع نفسه على حالها. وفي مرحلة ثانية نضيف مادة كيميائية ثانية بحيث يتم القطع عند القواعد ذات الجذر الميثيلي المضاف.



وتكون النتيجة النهائية الحصول على مجموعة من قطع الدنا مختلفة الطول وموسومة، وبالطريقة نفسها تجرى التفاعلات التي تكون نوعية للقواعد النوكليوتيدية الثلاثة الأخرى: وهكذا نحصل على أربعة أنابيب يحوي كل منها قطعاً من الدنا، وذلك حسب القواعد النوكليوتيدية الأربعة.



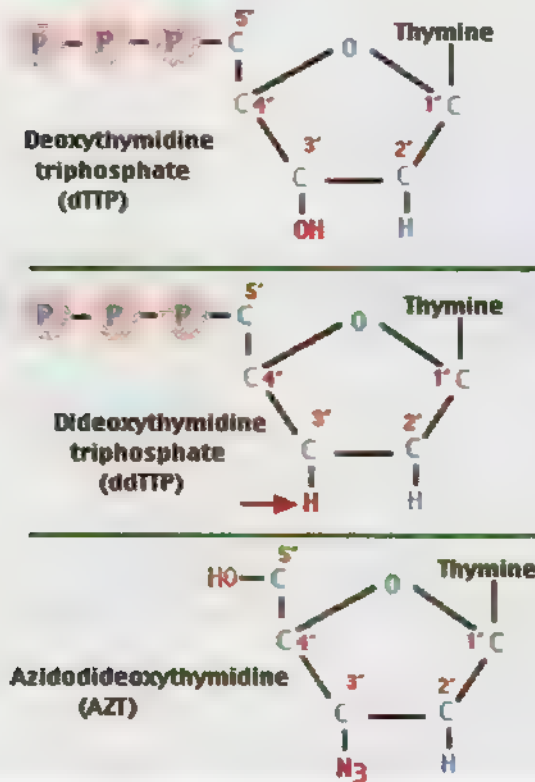
نقوم بعدها بنشر هذه الخلائط على صفائح خاصة ضمن أربع مناطق طولانية ونخضعها لعملية الرحلان الكهربائي وتمثل كل منطقة بواحدة من القواعد الأربعة. ومن المعروف في مبدأ الرحلان الكهربائي أن القطع ترحل إلى مسافة أبعد كلما كانت أصغر. وتتم القراءة عادة بعكس اتجاه الرحلان.

### السلسلة بنهايات السلاسل

وهي الطريقة الأكثر استخداماً في الوقت الحاضر

ويعتمد مبدؤها على أن تصنيع الدنا ينتهي (يتوقف) في المكان الذي يستعاض به عن النوكليوتيد منزوع الأوكسجين مثلاً d ATP بمثيله المزدوج مثلاً dd ATP حيث لا تتشكل الرابطة في كل مكان يحدث فيه ذلك 0 يفترض أن تكون سلسلة الدنا التي ستخضع للسلسلة أحادية الخيط.

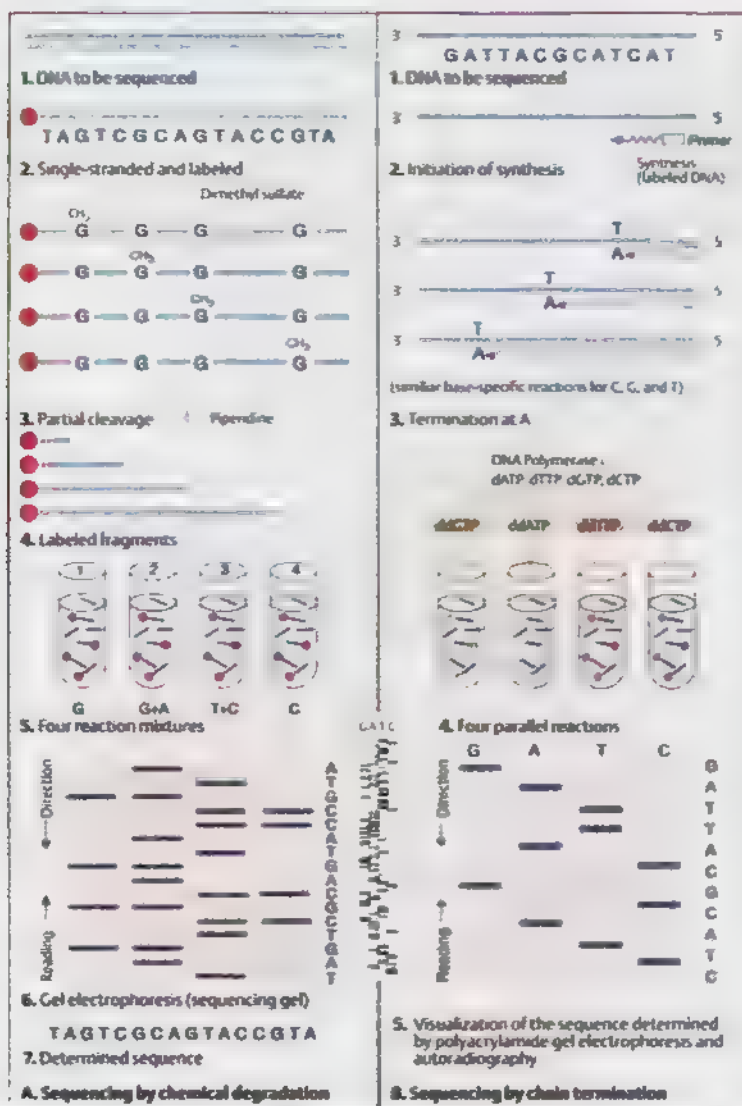
ويبدأ التصنيع (يحرّض بدؤه) بوجود بادئ **Primer** وواحدة من الجزئيات المضاعفة المذكورة أعلاه بعد أن تمّ وسمها بالقوسفور المشع.



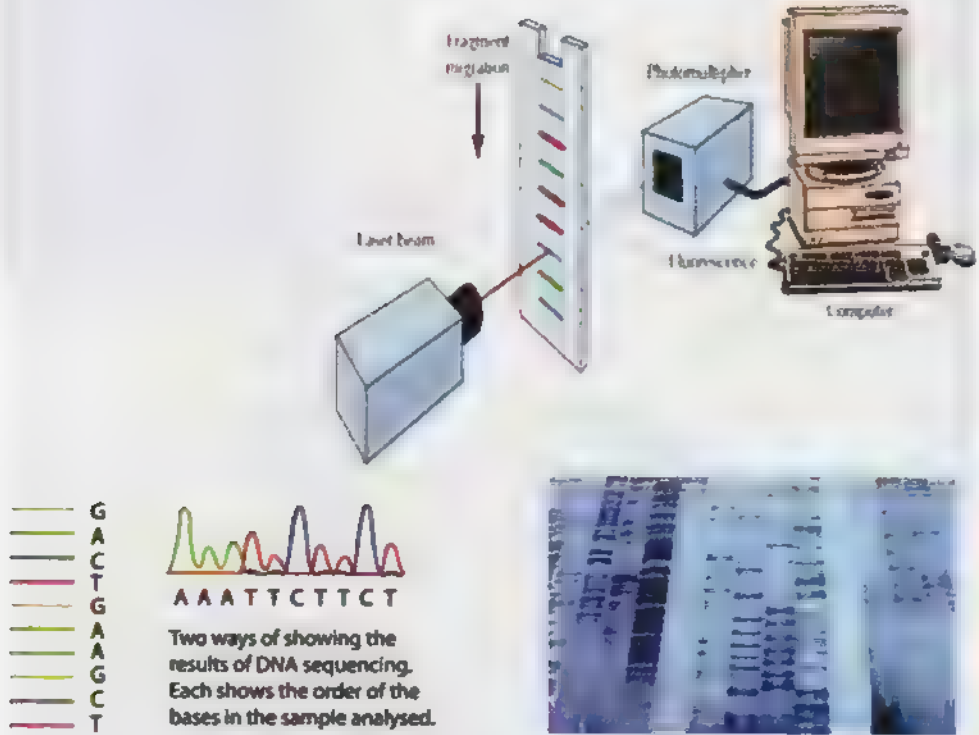
عندما نستخدم النوع الأول فإن تصنيع الدنا سيتوقف عند كل آدينين في السلسلة مما يؤدي إلى إنتاج مجموعة من قطع الدنا المختلفة الأطوال.

وبالطريقة نفسها تجري تفاعلات مشابهة مع الجزيئات الثلاثة الأخرى.

ستؤدي التفاعلات الأربعة متوازية إلى ظهور مجموعة من القطع تحدد أطوالها بحسب مواقع النوكليوتيدات التي انتهى التصنيع عندها.



تخضع القطع لعملية الرحلان الكهربائي على الهلام (Gel Electrophoresis) كما في حالة السلسلة الكيميائية ثم تتم القراءة بالطريقة نفسها.

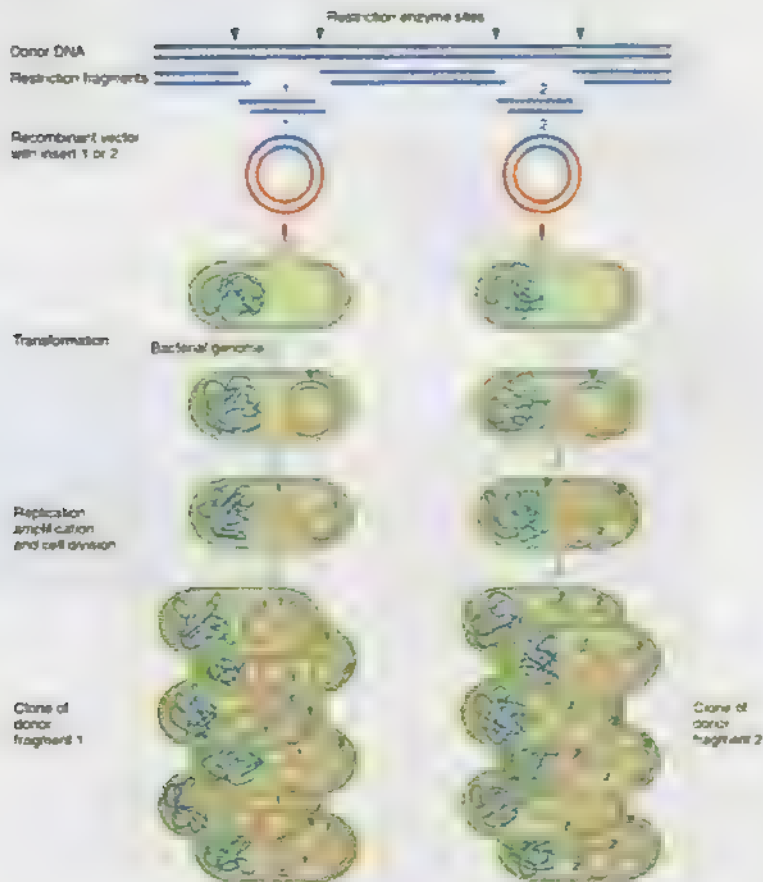


## استنسال الدنا DNA Cloning

إذا أريد الحصول على كميات كافية من سلسلة معينة من الدنا (أحد الجينات مثلاً) وذلك للدراسة فإنه يجب التمكن من تضخيمها (زيادة عددها) بشكل انتقائي، ويتم ذلك بعملية الاستنسال الذي يؤدي إلى إنتاج مجموعة متجانسة من قطع الدنا من بين جزيئات الدنا المختلفة العديدة جداً، أو من كامل الدنا الجينومي.

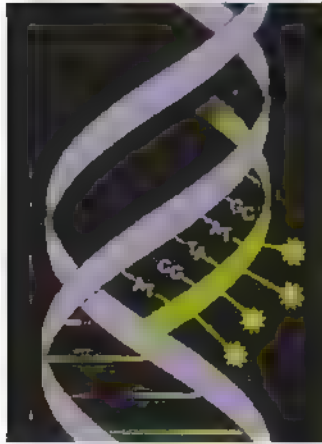
ويتطلب ذلك خطوات متتالية :

1. التعرف إلى الدنا من المنطقة الصحيحة من الجينوم.
2. فصل هذه القطعة عن بقية الدنا.
3. زيادة عددها (استنساؤها) انتقائياً.



تنفذ الخطوة الأولى باستخدام مبدأ التهجين النوعي للدنا المتمم وحيد الخيط (التهجين الجزيئي) و يتم التهجين بين قطعة صغيرة من الدنا وحيد الخيط (المسبار **Probe**) مع القطع المتممة بعد أن تم فصلها **Denaturated**.



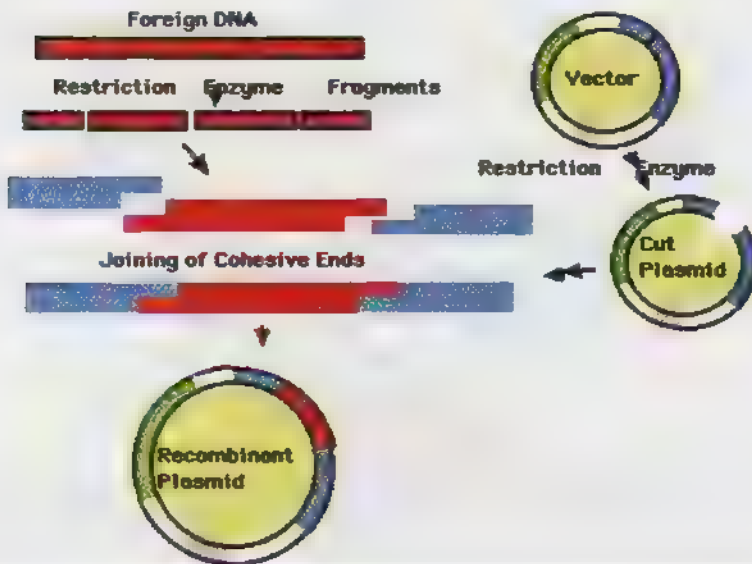


وبعد أن يتم فصل القطعة الهجين من بقية الدنا، يمكن استئصالها وذلك بإحدى الطريقتين: الاستئصال الخلوي واللاخلوي.

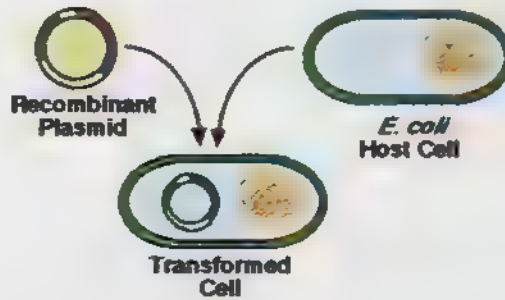
### الاستئصال الخلوي

ويتم ذلك على عدة مراحل:

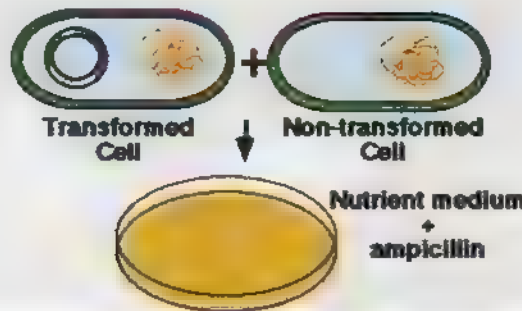
1. نقوم باستخدام أنظيـم التحديد **Restriction enzyme** لتقطيع الدنا المطلوب فنحصل على مجموعة من قطع الدنا التي تتميز بوجود سلسلة قصيرة وحيدة الخيط على كلتا النهايتين تسمح بارتباطها بقطع أخرى تم الحصول عليها بالأنظيـم نفسه.



2. تتحد هذه القطع في أحد طرفيها مع قطع دنا قادرة على الانتساخ، وكذلك مع قطع أخرى تحوي اسماً معيناً (في هذه الحالة نختار جيناً مقاوماً للمضادات).
3. تُنقل هذه القطع المختلفة من الدنا المأشوب إلى الخلايا مضيفة (كالجراثيم) حيث تستطيع هذه القطع أن تخضع لعملية الإنتاج بغض النظر عن جينوم الخلية المضيفة، ومن المعتاد أن تأخذ الخلية الواحدة نوعاً واحداً فقط من القطع.

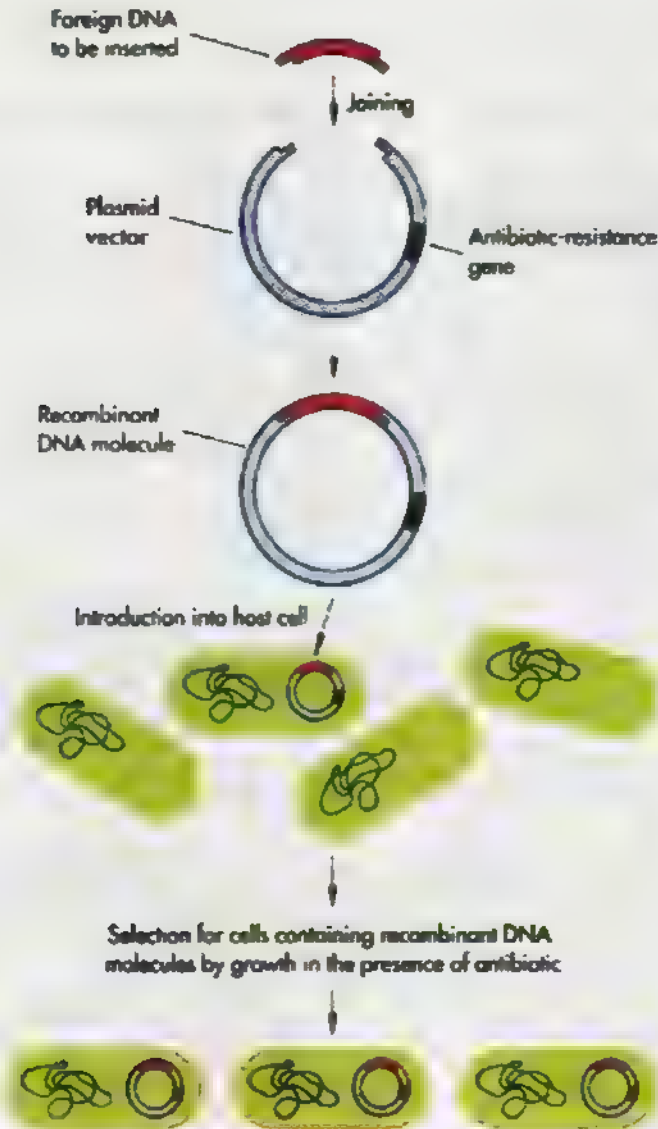


4. توضع هذه الخلايا معاً في وسط للزراع بحيث تتكاثر.
5. يؤدي الزرع الاصطناعي لكل نوع من الخلايا الجرثومية النسيلة إلى عزل نوع واحد من الدنا المأشوب.
6. يؤدي التكاثر المستمر إلى الحصول على مجموعة متجانسة كبيرة من جزيئات الدنا المأشوب.



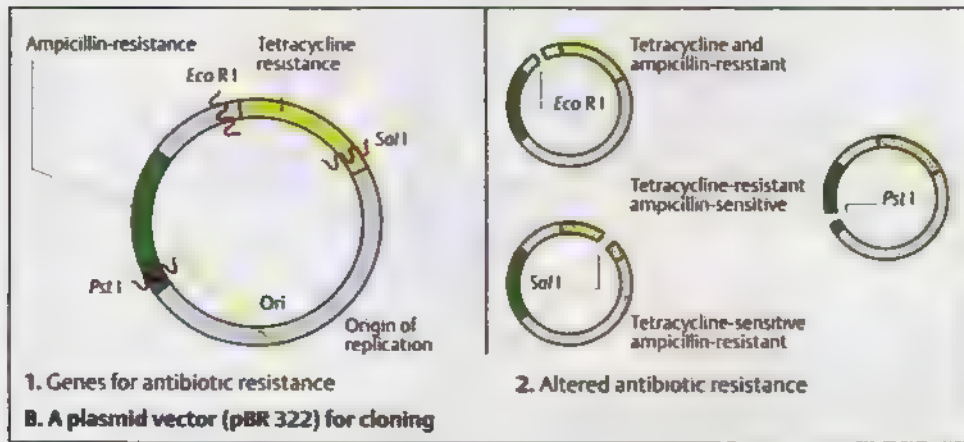
7. يتم تجميع أنواع القطع كافة ضمن ما يسمى **بمكتبة النسائل**.

**ملاحظة:** تدعى **الدنا التي أصيغت في البداية لتحرير الإنتاج بالحرينات الناقل** **Vector**.



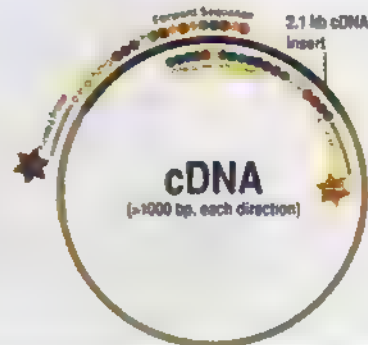
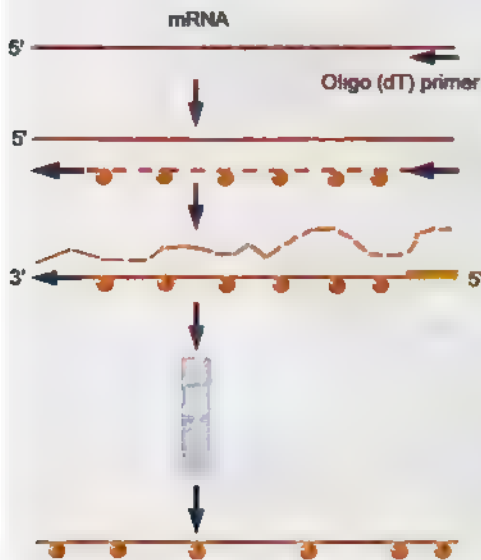
## الاستئصال الخلوي

يتوفر حالياً العديد من النواقل **Vectors** القادرة على استئصال قطع الدنا بأطوالها المختلفة. ويستخدم الناقل البلازميدي لاستئصال القطع الصغيرة. وقد قلّت أهمية هذه الطريقة بعد توافر الصبغيات الاصطناعية للخميرة Yeast.



## استئصال الدنا المتمم

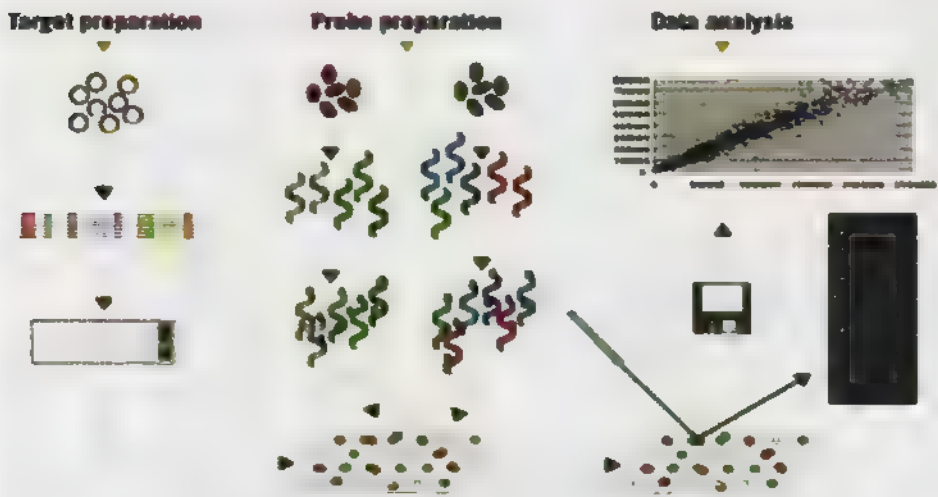
يعرف الدنا المتمم **cdna** بأنه قطعة وحيدة الخيط من الدنا متممة لجزيئة الرنا الرسول الخاص بسلسلة دنا رامزة أو بجين كامل.



ويستخدم الدنا المتمم كمسبار للجين الموافق نظراً لأنه متمم للقطع الرامزة لهذا الجين (الخوارج).

ويسمى هذا المسبار بمسبار الدنا المتمم بالمقارنة مع المسبار الجينومي.

والفائدة العظيمة للدنا المتمم أنه يستطيع كشف وتمييز الدنا الطبيعي عن الدنا الطافر وبالتالي كشف الجين الشاذ أو الطافر في الحالات المرضية.



## مكتبات الدنا

مكتبة الدنا هي مجموعة كاملة من قطع الدنا تمثل الجينوم.

ومنها نبدأ العمل عندما نريد استئصال جين غير معروف الموقع على الصبغي. وللحصول على مكتبة الدنا يجب هضم كامل الدنا بأنظيمات التحديد ومن ثم تدخل القطع المختلفة في نواقل أو في جراثيم.

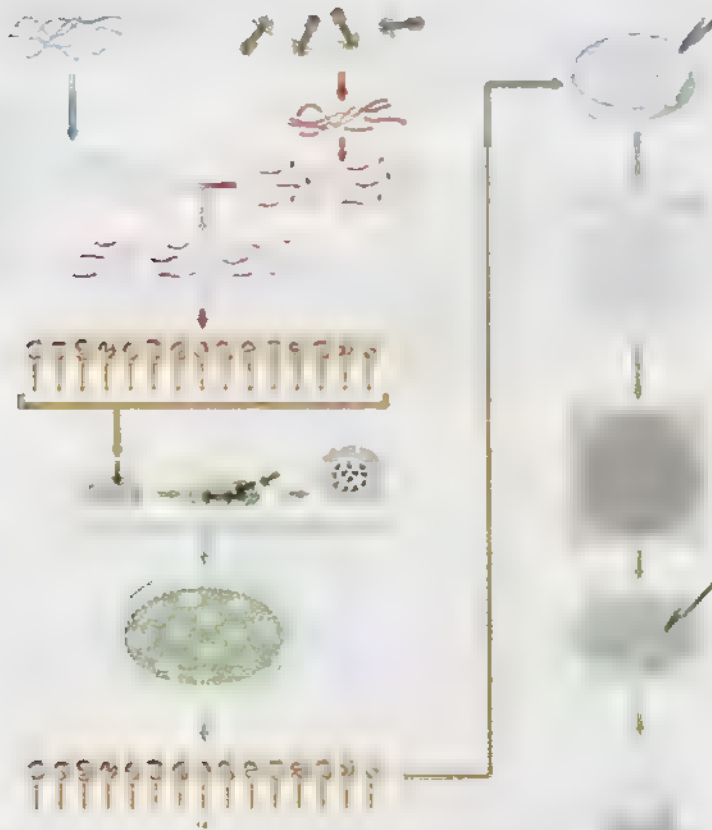
يجب أن يتوفر لدينا عدد كاف من النسائل بحيث تمثل كل قطعة مرة واحدة على الأقل.

وهناك نوعان من المكتبات:

### مكتبة الدنا الجينومي

تعتبر نساقل الدنا الجينومي نسخاً طبق الأصل لكل قطع الدنا من كل الصبغيات بما في ذلك الخوارج والدواخل.

تجمع كافة جزيئات الدنا المأشوب ممثلة لكامل الدنا الخاص بكائن حي ضمن الحاسوب وهذه هي مكتبة الدنا الجينومي.



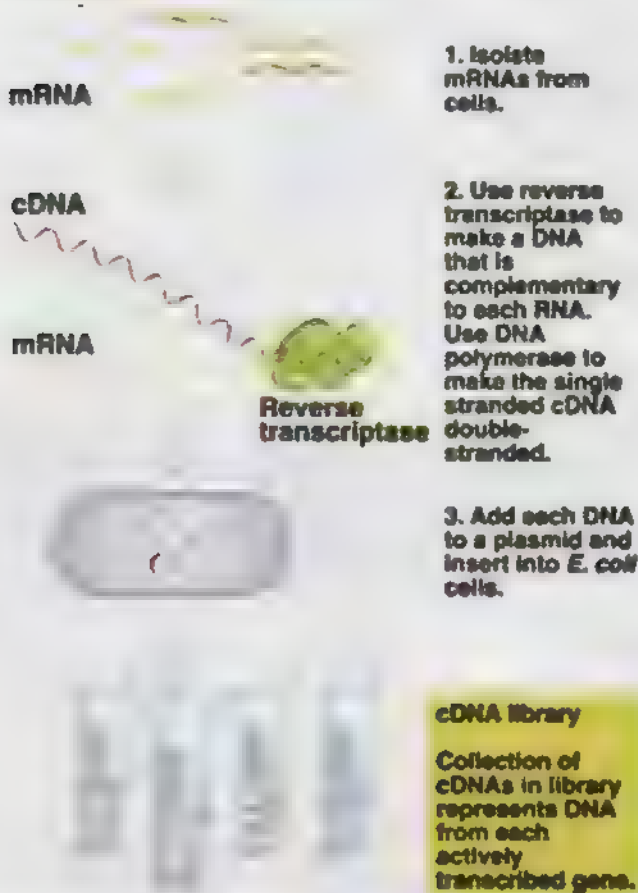


### مكتبة الدنا المتمم

تختلف عن سابقتها باحتوائها على الدنا المتمم للمناطق الرامزة فقط (الخوارج)، مما يجعلها مميزة.

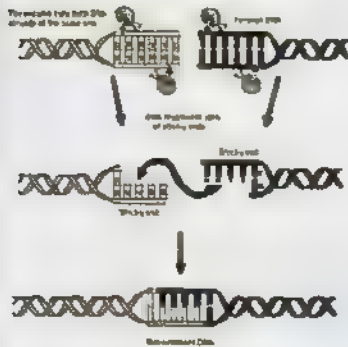
ومع ذلك فإنها تتطلب وجود الرنا الرسول، كما إنها لا تسمح بإعطاء معلومات عن تركيب الجين.

#### CREATING A cDNA LIBRARY



## التحليل التحديدي Restriction Analysis بطريقة ساوذر

### Restriction Enzyme Action of EcoRI



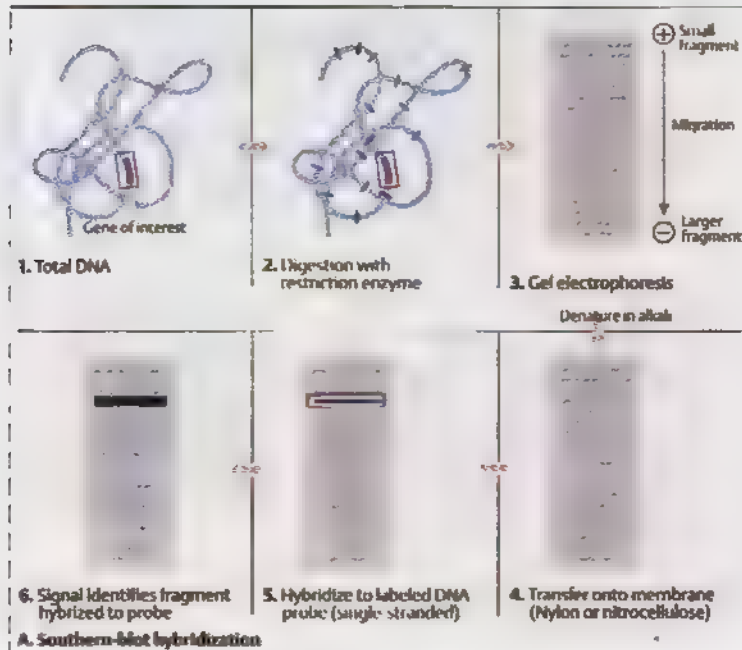
تسمى الأنظيمات القادرة على قطع خيط الدنا ب  
أنظيمات التحديد ويكون كل أنظيم منها نوعياً لشطر  
الدنا في مناطق معينة بحيث تنتج لدينا:

### قطع التحديد Restriction fragment

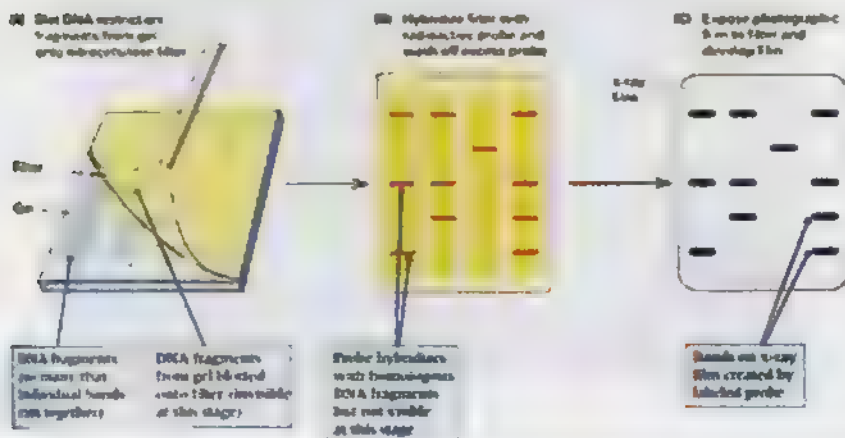
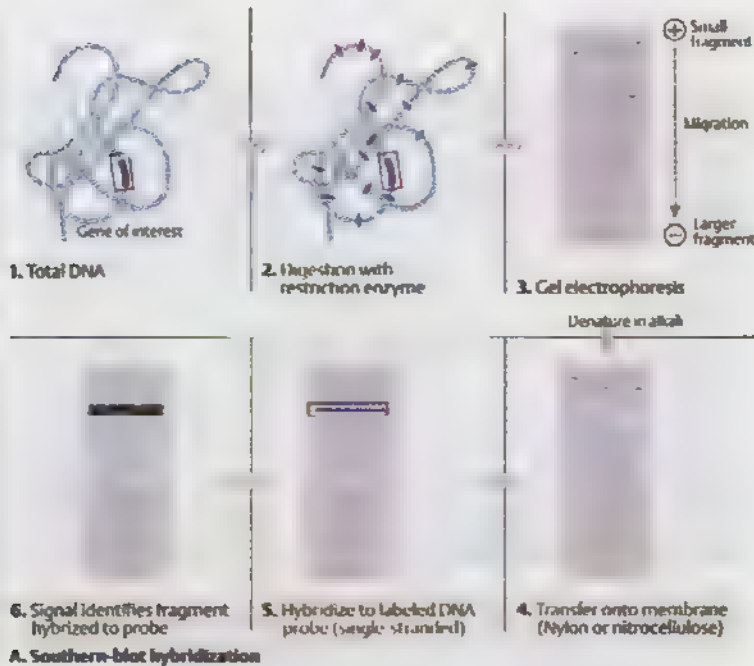
تخضع هذه القطع للاصطفاء ثم الربط مع نواقل  
مناسبة ثم تضخم أعدادها لتتمكن من دراستها.

## تهجين بقع ساوذر Southern blot hybridization

تبدأ العملية بعزل الدنا وتقطيعه بأنظيمات التحديد، بهدف التحري عن قطعة نريد التعرف  
إليها ودراستها (جين أو جزء من جين).



تخضع هذه القطع للرحلان الكهربائي على الهلام ثم تنقل إلى غشاء من التروسيلوز حيث يتم تحويل الدنا إلى أحادي الخيط ثم **تحضن** بوجود مسبار (دنا متمم وحيد الخيط) خاص بالجين المطلوب حيث يحدث التهجين مع القطعة الخاصة بهذا الجين دون غيره من القطع. وبما أن المسبار يكون **موسوماً** فإننا نتمكن من تحديد مكانه **شعاعياً** حيث يظهر على شكل شريط أسود على الفيلم بعد إظهاره.



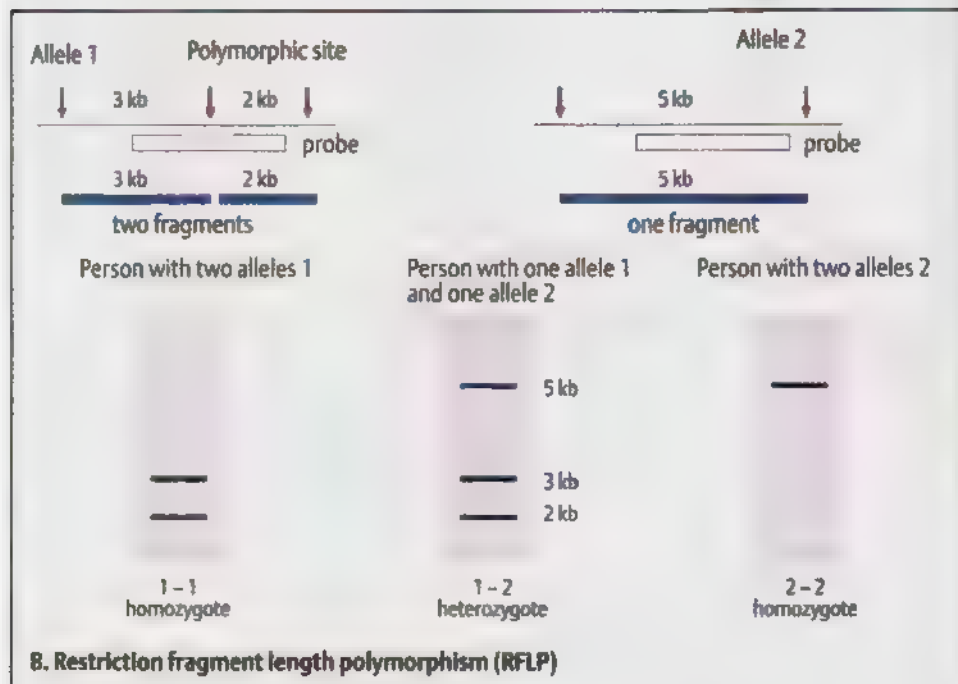
## تغيرات أطوال قطع التحديد

### Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)

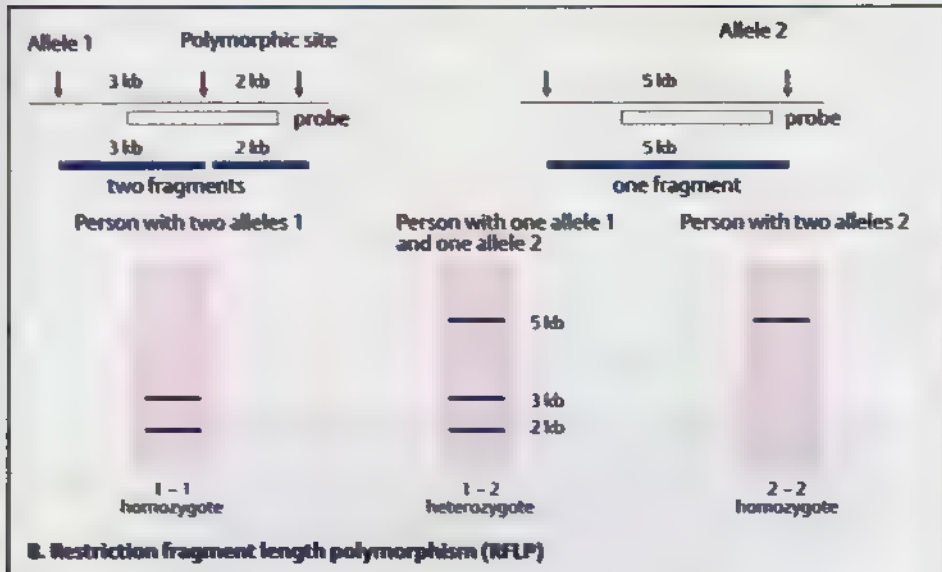
من المعروف أن هناك تغيراً متكرراً في سلسلة الدنا بين الأفراد، بمعدل نوكلويد واحد لكل مئة زوج قواعد، وهذا ما يسمى بتغيرات الدنا **DNA Polymorphism**. وينتج عن ذلك أن التسلسل المميز لأنظمة التحديد قد يكون موجوداً على خيط دنا دون آخر مما يؤدي إلى اختلاف في أطوال قطع التحديد في هذا الموقع (**RFLP**).



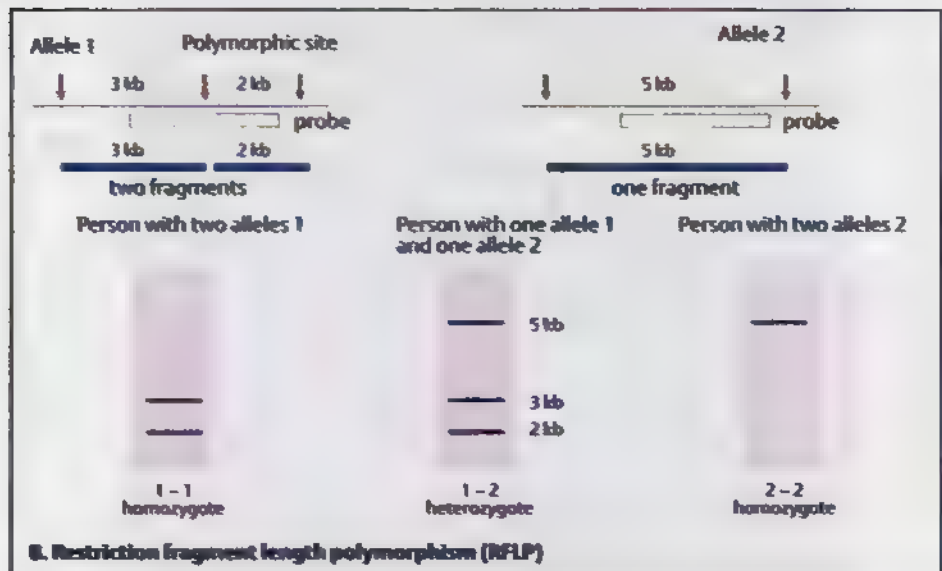
وعلى سبيل المثال نلاحظ قطعتين من الدنا طول كل منهما خمسة آلاف زوج قاعدة. في حالة أولى نجد أن موقع التحديد يكون في الوسط (أليل رقم 1)، وفي الحالة الثانية يغيب (أليل رقم 1).



وبالرجوع إلى طريقة ساوذن يمكننا أن نقرر فيما إذا كان الفرد (بالنسبة لهذا الموقع فقط) متماثل الزيجوت (أليلان رقم 1، لا يوجد قطعة كاملة) أو مختلف الزيجوت (أليل رقم 1 وأليل رقم 2) أو متماثل الزيجوت (أليلان رقم 2).

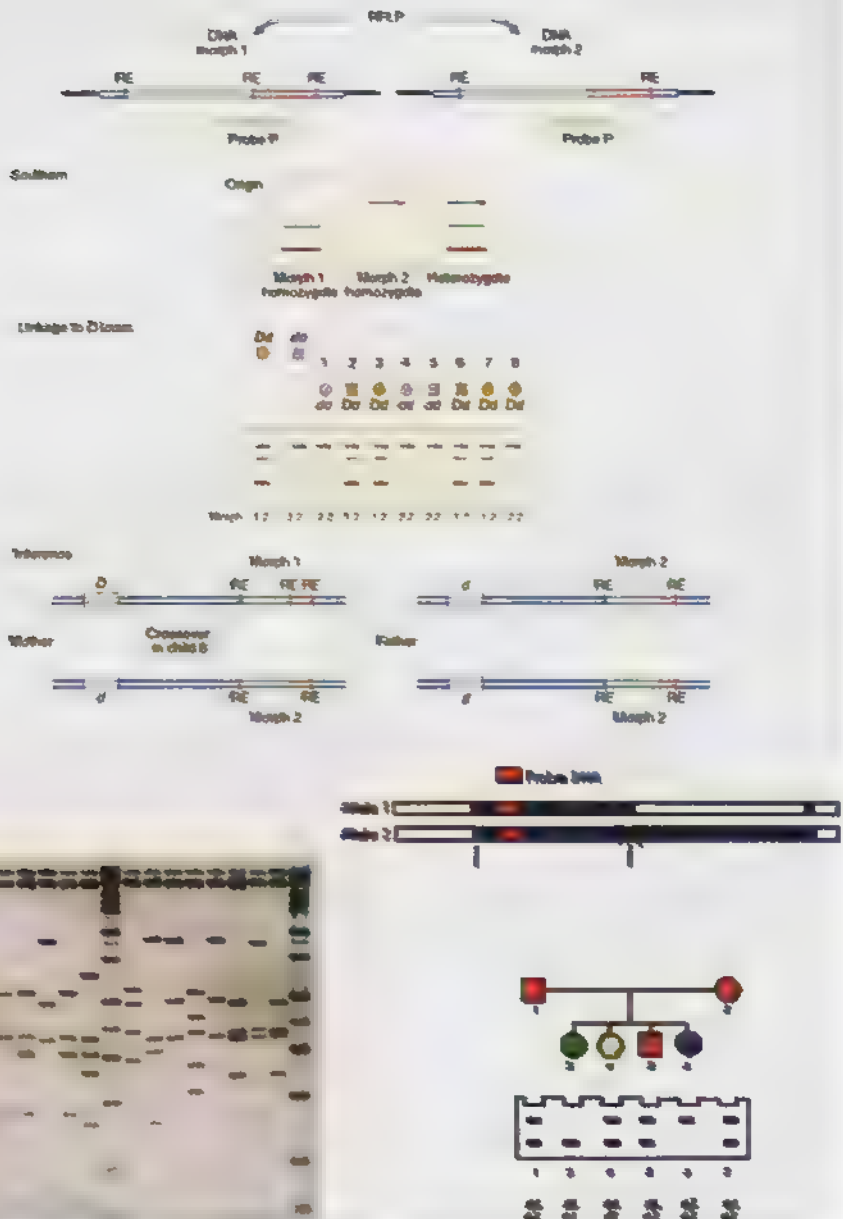


إذا كانت الطفرة التي نتحرى عنها تقع على الصبغي الذي يحمل القطعة ذات الخمسة آلاف قاعدة، فإن إثبات وجود هذه القطعة يدل على وجود الطفرة، والعكس صحيح.





من المهم أن نفهم أن الـ RFLP يجد ذاتها لا ترتبط بالطفرة، وإنما تميز لنا قطع الدنا مختلفة الأحجام من الموقع ذاته. ويمكن بهذه الطريقة تمييز الألائل Alleles (جينان أو أكثر على موقع واحد).

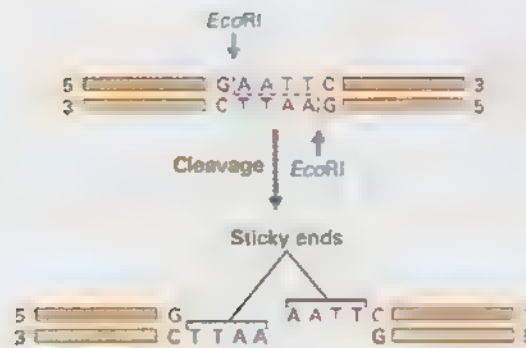


### خرائط التحديد Restriction Mapping

يستحصل على أنظيومات التحديد من الجراثيم التي تنتجها عادة لحماية نفسها من الدنا الأجنبي وكل نصيب موقع معين ينقص يشمل عدة سلسلة بطول 4-8 نوكلويدات.

وبالتالي تختلف أحجام القطع بحسب توزع هذه المواقع.

وقد عزل حتى الآن أكثر من 400 من مختلف من هذه الأنظيومات.



نلاحظ من الشكل نوعين من قطع التحديد الناتجة وبعض الأمثلة عن الأنظيومات ومواقع قطعها:

1. Recognition site of a restriction enzyme

↓ Cleave DNA

5' G C T T A A      A A T T C 3'  
3'                      G

single stranded

2. Fragments with single-stranded ends

3. Recognition site of HaeIII

5' G G C C 3'  
3' C C G G 5'

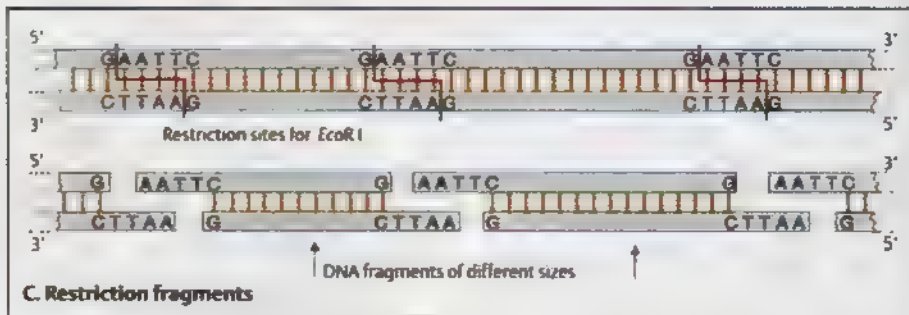
4. Blunt-ended fragments

A. DNA cleavage by restriction nucleases

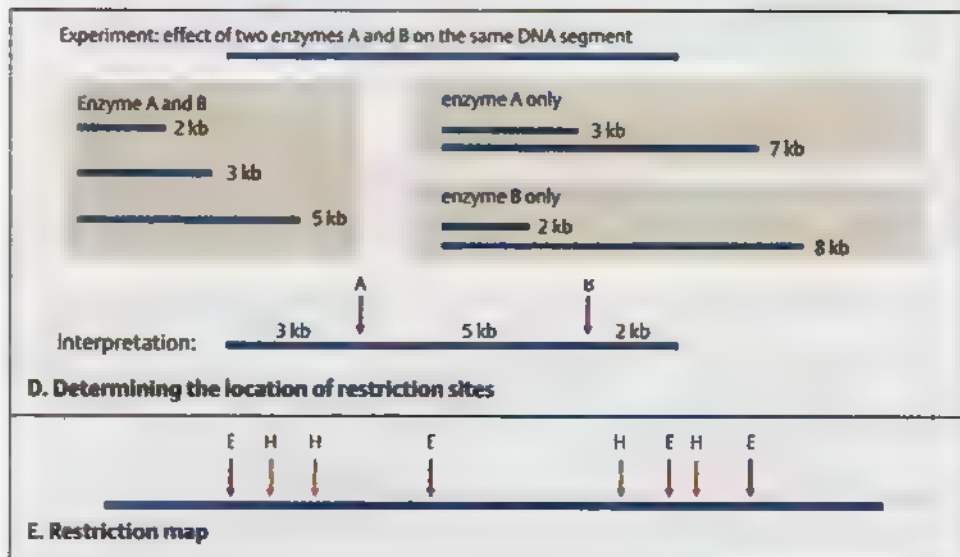
Recognition sequence	Enzyme	Bacteria	
5' → 3' (Left)	3' → 5' (Right)		
5' G A A C T T 3'	3' T T C A A G 5'	EcoRI	<i>Escherichia coli</i> R11.1
5' G T P y C A P u 3'	3' P u A C P y T G 5'	HindII	<i>Haemophilus influenzae</i> Rd
5' A A G T T C 3'	3' C T T G A A 5'	HindIII	<i>Haemophilus influenzae</i> Rd
5' G T T C A A 3'	3' A A C T T G 5'	HpaI	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
5' C C G G 3'	3' G G C C 5'	HpaII	<i>Haemophilus aphrophilus</i>
5' G G C C 3'	3' C C G G 5'	HaeIII	<i>Haemophilus aegyptius</i>

B. Examples of restriction enzymes

نلاحظ هنا مواقع قطع لأنظمة واحد أدت إلى ظهور قطع مختلفة الطول:



يستنتج من الشكل كيفية تحديد مواقع القطع وبالتالي خرائط القطع:

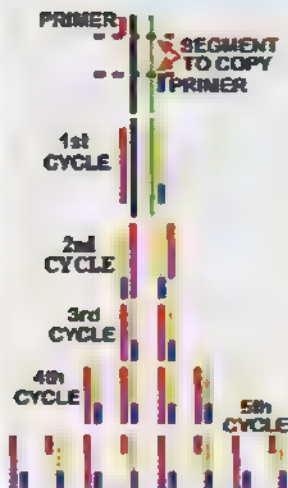


## تفاعل PCR لتضخيم الدنا

أدى اكتشاف الطرق الخلوية لتضخيم قطع الدنا إلى بداية عهد جديد من الوراثة الجزيئية . وقد انتشرت هذه التقنية بسرعة كبيرة بفضل تطور الأجهزة الحديثة المستخدمة في البحث الأساس والتطبيقي.



## تفاعل المكوثر التسلسلي Polymerase Chain Reaction



ال PCR طريقة حساسة وسريعة لاستئصال قطع الدنا (لا خلويًا).

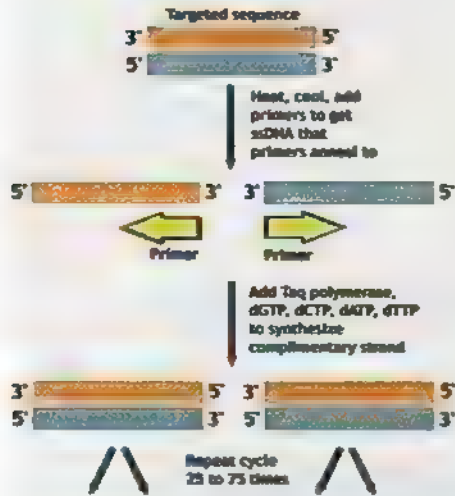
وقد تطورت عنها تفاعلات نظامية عديدة لتناسب تغيرات الأطوال، والجينات.

يمكن أن يطبق ال PCR بشكل واسع حتى ولو كانت قطع الدنا قليلة جداً أو قديمة (من العضوية بعد الوفاة).

يشترط لإحداث التضخيم اصطفاثاً وجود معلومات مسبقة عن سلسلة الدنا المستهدفة.

وبناءً على هذه المعلومات تصمم سلسلتان نوكلئوتيديتان طول كل منهما حوالي 15-25 زوج قاعدة، يدعى كل منهما بالبادئ **Primer**.

تم مراحل التفاعل كما يلي:



1. إخضاع الدنا للتسخين لتحويله إلى وحيد

الخيط Denaturation

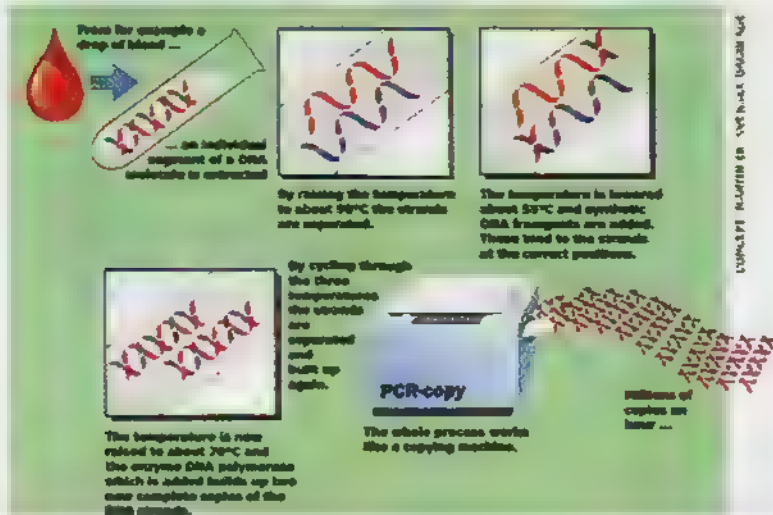
2. تلدين البادئ (كما في اللدائن : تبريد بعد

التسخين) في درجة حرارة مناسبة لصهر الدنا المضاعف.

3. تصنيع الدنا من قبل الأنزيم المكوثر

Polymerase

يُعد البادئ متمماً للسلسلة الطرفية للموقع المستهدف حيث يرتبط بها وال PCR تفاعل تسلسلي لأن القطع الجديدة التي صنعت **تخدم كمرصاف** لقطع جديدة أخرى وهكذا دواليك حتى 25-35 دورة تالية. حيث تتضاعف كمية الدنا في كل مرة (تضاعفياً) بحيث نحصل في النهاية على ما لا يقل عن 100 ألف نسخة من القطع البدئية.



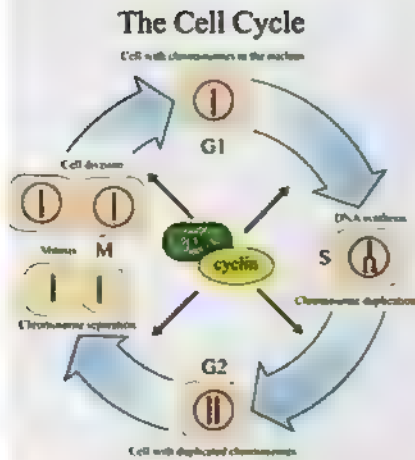
## الباب الثاني

# الأسس الخلوية للوراثة Gytogenetics



## البحث الأول

# دورة حياة الخلية



يعتمد نمو العضويات الحية عديدة الخلايا على تضاعف دقيق ومحدد للخلايا الفردية.

تمر الخلايا خلال حياتها بمرحلتين أساسيتين:

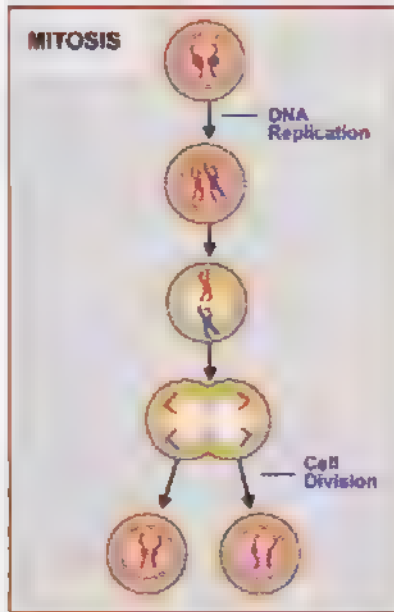
1. المرحلة البينية Interphase

2. مرحلة الانقسام Mitosis

تقسم المرحلة الأولى (البينية) بدورها إلى ثلاث مراحل:

- G1 (gap1)
- S (DNA synthesis) وتُدوم 4-6 ساعات يتم في نهايتها تضاعف الصبغيات
- G2 (gap2) وتُدوم أربع ساعات
- أما المرحلة M فتُمثل مرحلة الانقسام الخلوي



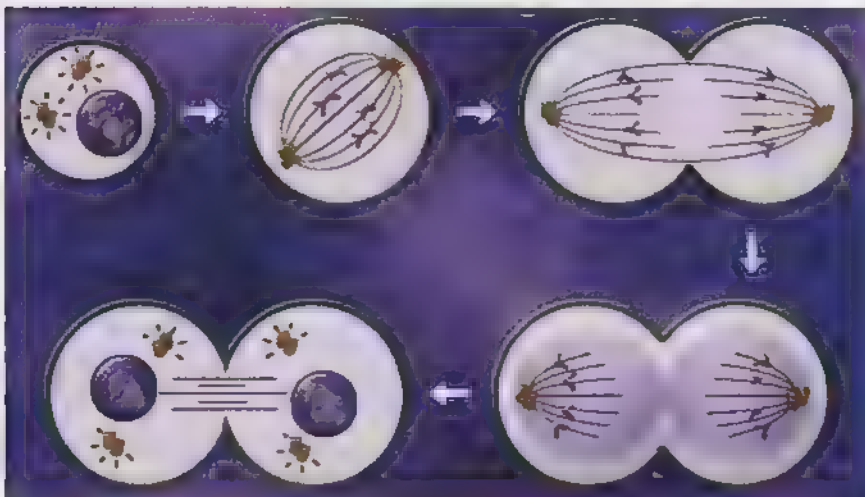


## الانقسام الخلوي Mitosis

خلال الانتقال من المرحلة البينية إلى مرحلة الانقسام تصبح الصبغيات مرئية على شكل خيوط متطاولة لكل منها موقع معين على الغشاء النووي، ثم تظهر بشكلها المضاعف نتيجة تصنيع وتضاعف الدنا).

ثم تنكمش الصبغيات لتبدو أقصر وأسمك (التكثف الصبغي) وبعدها يزول غشاء النواة ليظهر ما يسمى المغزل الانقسامي الذي تأخذ فيه الصبغيات ترتيباً استوائياً بعد ان استعادت طولها الطبيعي (زوال التكثف).

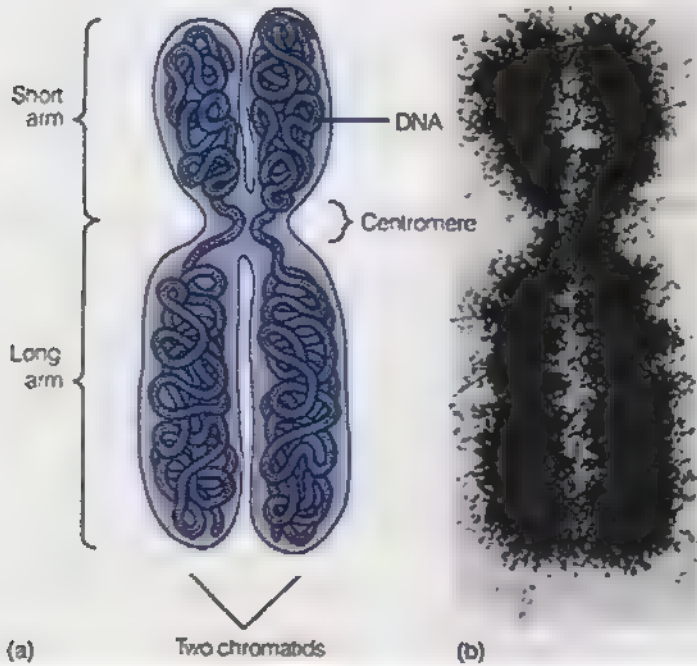
تنقسم الصبغيات بمستوى المريكز Centromere لينتج كل صبغي جديد إلى أحد قطبي المغزل فتبدأ آخر مرحلة بتشكيل غشاء النواة يتبعه انقسام الهيولى. ومنذ بداية المرحلة البينية لا تعود الصبغيات ترى وتسمى حينها بالكروماتين.



### الصبغيات

وتتألف من شقي صبغي يربط بينهما القسيم المركزي الذي يتوضع أوسط الصبغي حيث نلاحظ ذراعين أعلاه وآخرين أسفله.

أما الجسم المحرك الموجود قرب القسيم المركزي فهو المسؤول عن تعلق الصبغيات في مغزل الانقسام.



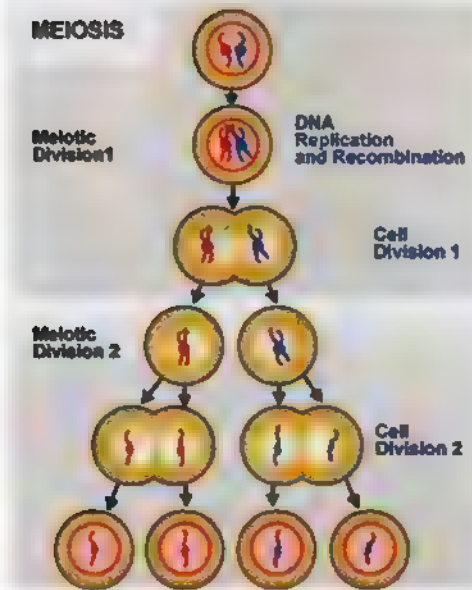
## الانقسام المنصف Meiosis

ويهدف هذا النوع من الانقسام إلى تشكيل الأعراس **Gametes**

يختلف عن الانقسام الخلوي بما يلي:

1. تزوج الصبغيات المتماثلة مع بعضها بعضاً.
2. يحدث تبادل قطع بين الصبغيات المتماثلة (التعابر **Crossing-over**) ما يؤدي إلى ظهور تركيبات جديدة (التأشب الوراثي).
3. ينقسم كل صبغي من الصبغيات إلى صبغيين مفردين يذهب كل منهما إلى خلية بنت وهكذا تحوي كل خلية بنت نصف الصيغة الصبغية (**Haploid**).

## الانقسام المنصف الأول



ويبدأ بتضاعف المادة الصبغية حيث تبدو الصبغيات بشكل مضاعف ثم تقترب الصبغيات المتماثلة من بعضها بعضاً لتصطف على شكل أزواج.

ويسمح اقترابها من بعضها بحدوث التعابر (تبادل القطع بين أحد ذراعي كلا الصبغيين المتماثلين).

ثم تستمر العملية بهجرة أفراد الصبغيات المتماثلة، كل باتجاه.

### الانقسام المنصف الثاني

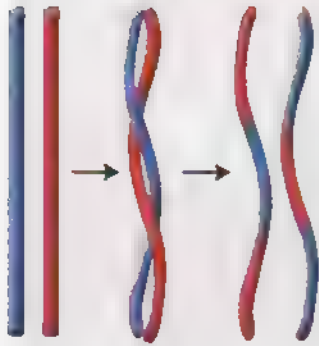
ويتميز بحدوث انقسام طولاني للصبغيات المضاعفة يتلوها انقسام خلوي آخر بحيث تحوي كل خلية بنت فرداً واحداً من الزوج الصبغي لتصبح الخلية أحادية الصيغة الصبغية. ويفضل التعابر تكون هذه الصبغيات جديدة وتختلف عن صبغيات الخلية الأم، يُعد التآشب ظاهرة شديدة الأهمية خلال الانقسام المنصف. ومن حين لآخر يمكن ملاحظة حدوث هذه الظاهرة خلال الانقسام الخلوي (اللامنصف) ولكن دون أهمية عظمى أو كبيرة.

## البحث الثاني

### التعابر

### Crossing-Over

#### المرحلة البدئية Prophase للانقسام المنصف الأول



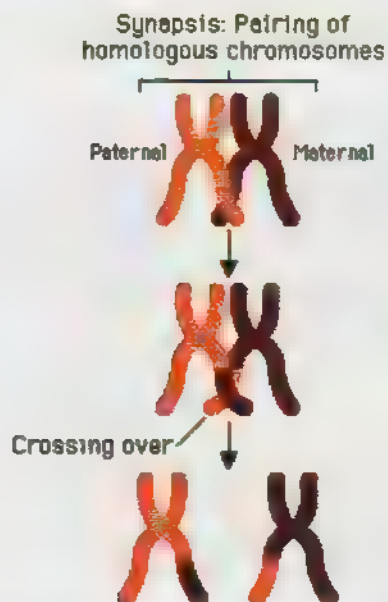
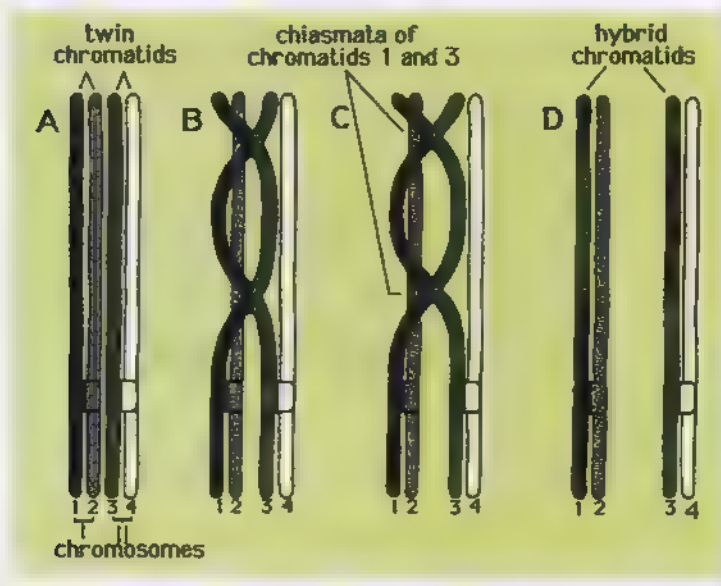
وتعبر هذه المرحلة بخطوات سريعة متتابعة، تبدو الصبغيات في بدايتها على شكل خيوط رفيعة.

(يوضح الشكل زوجاً صبغياً يمثل سلوك الصبغيات العديدة في نفس الخلية).

ثم تلاحظ الصبغيات على شكل تركيبات مزدوجة تقترب من بعضها بعضاً لتتماسك معاً بمستوى القسيم المركزي (يحتوي كل شق صبغي الدنا بشكله المضاعف).

وفي هذه المرحلة تتسمك الصبغيات وتقصّر ثم تبدأ بالانفصال عن بعضها في أغلب المناطق عدا بعض نقاط الالتقاء (التقاطعات Chiasmata) التي تشكل كل منها منطقة يحدث فيها التعابر.

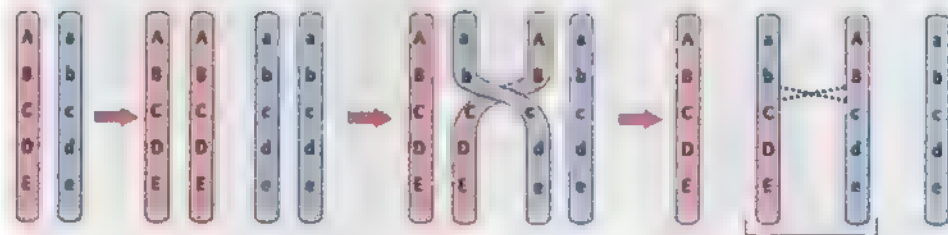
وبعدما يحدث الانفصال التام بين الصبغيات بعد أن انتقلت التقاطعات إلى الطرفين الانتهاءين.



ويمثل هذا الشكل مناطق التقاطعات.



ويمثل هذا الشكل حدوث التأشب الوراثي بشكل مبسط خلال التعابر.



D. Genetic recombination by crossing-over

Recombination



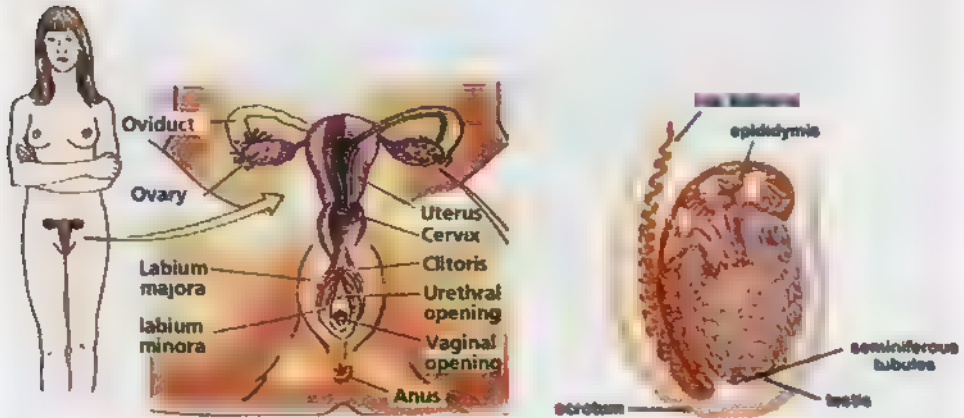
## البحث الثالث

# تشكيل الأعراس

## Gametogenesis

تشكل الخلايا المنتشة (Germ Cells) أو الأعراس في الأقناده (Gonads).

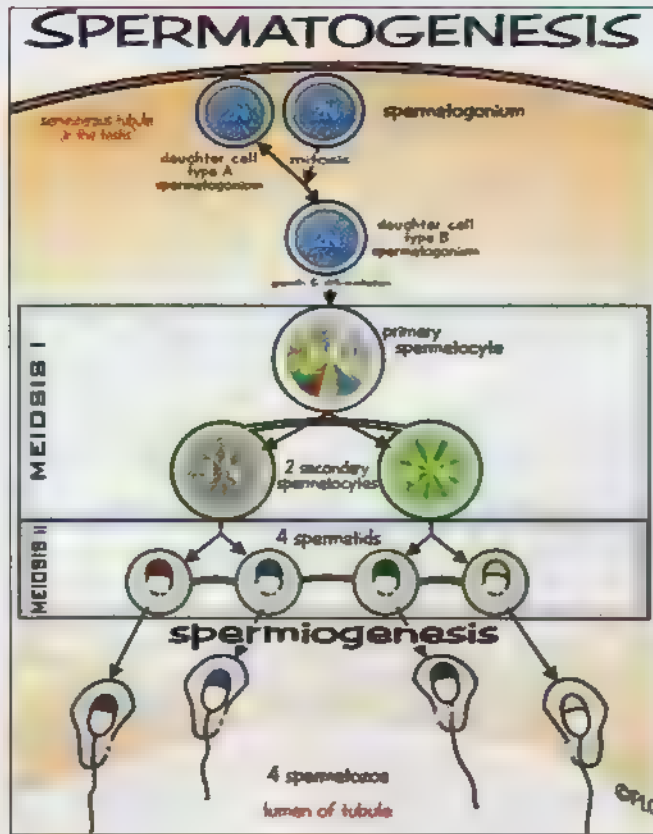
وتدعى هذه العملية عند الإناث بتشكيل البويضات (Oogenesis) وعند الذكور بتشكيل النطاف (Spermatogenesis).



### تشكل النطاف Spermatogenesis

تتكاثر الخلايا النطفية غير الناضجة بالانقسام الخلوي. وعند البلوغ يبدأ بعضها بالتمايز لتشكيل الخلايا ما قبل النطاف التي يبدأ فيها الانقسام المتصف الأول.

وفي نهاية هذا الانقسام تعطي كل خلية منها أربع نطائف (نطفة Spermatid) تكون كل منها أحادية الصيغة الصبغية ومن ثم تتمايز هذه النطائف (Spermatids) إلى نطاف ناضجة Spermatozoa ومن المعروف أن عملية تشكل النطاف هي عملية مستمرة لا تتوقف.

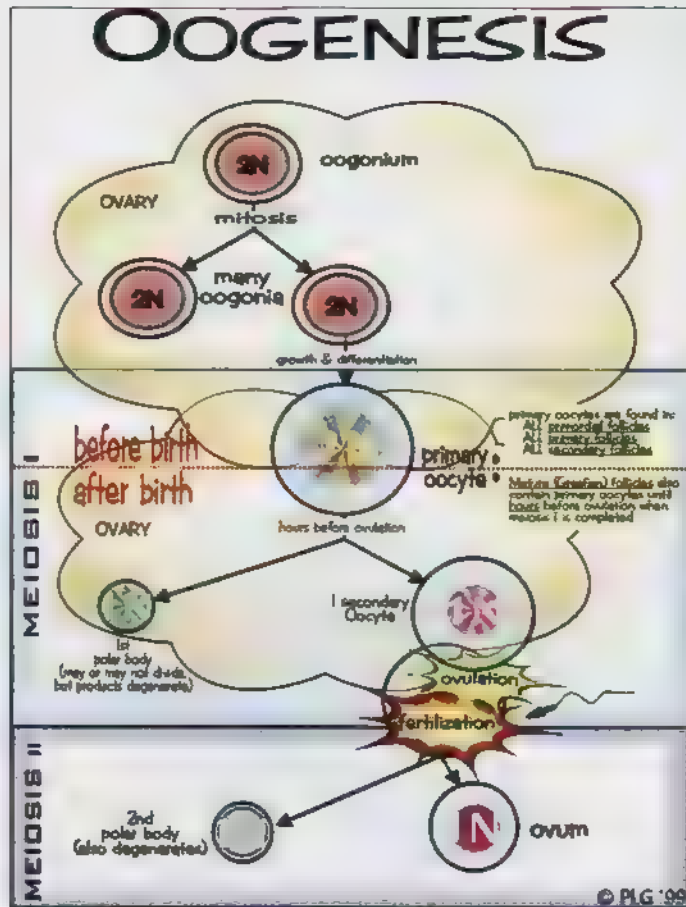


### تشكل البويضات Oogenesis

تبدأ عملية تشكل البويضات منذ الحياة الجنينية ويستمر التكاثر الخلوي بالخضوع للانقسام المنصف الأول.

ويجب انتظار أن تصل الفتاة إلى مرحلة البلوغ وتحصل الإباضة حيث يظهر دور الانقسام المنصف الثاني.

ومن المعروف أنه عند كل انقسام منصف أول أو ثان تنقسم كل خلية بشكل غير متناظر إلى خيتين إحداهما كبيرة تنتهي بتشكيل البويضة والثانية صغيرة تدعى بالجسم القطبي الذي لا يتطور لاحقاً بل يتلف.

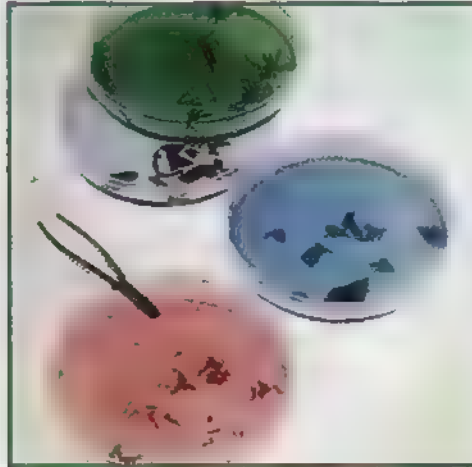


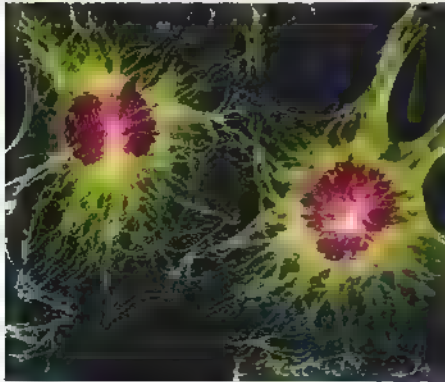
## البحث الرابع

# الزراع الخلوي Cell Culture

يمكن للخلايا أن تعيش وتتكاثر في طبق الزرع النسيجي ، بدرجة حرارة 37/ مئوية  
وبوجود وسط يحوي الفيتامينات والسكريات والمصل (الحاوي على عوامل نمو وهرمونات)  
والحموض الأمينية الأساس.

وللزراع الخلوي أهميته الكبرى في الدراسات الوراثية التي لا يمكن إجراؤها ضمن العضوية  
الحية.





وأكثر الخلايا استخداماً في الزرع هي الخلايا الليفية Fibroblasts. وعلى الرغم من أن هذه الخلايا متخصصة (جلدية فقط) فإنها قابلة للتمايز إلى خلايا أخرى.

تمتلك خلايا الإنسان إمكانية لأن تتضاعف حوالي 30/ مرة في وسط الزرع قبل أن تصل إلى مرحلة الشيخوخة. مع العلم أن الخلايا الجنينية تمتلك إمكانية أكبر بالمقارنة مع الخلايا الكهلية.



ومن المعروف أن الخلايا المزروعة حساسة جداً للحرارة بحيث أنها تموت في درجة حرارة 93/ مئوية. كما إنه بالمقابل يمكن حفظ الخلايا حية عندما تبرد إلى درجة حرارة 196/- /

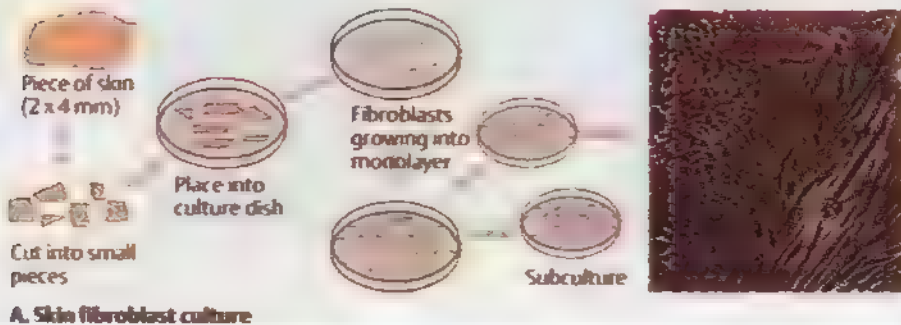
**منوية** بحيث يمكن إعادة استخراجها بعد سنوات عديدة أو حتى عشرات السنين لتزرع من جديد.



### زرع خلايا الجلد

تؤخذ قطعة صغيرة من الجلد بظروف عقيمة ثم تقطع قطعاً صغيرة وتوضع في طبق الزرع. تبدأ هذه الخلايا بالنمو بعد 8-14 يوماً ثم تبدأ **بالتكاثر**. وذلك بشرط أن تكون ملتصقة بقاع الطبق.

وعندما تملأ هذه الخلايا قاع الطبق **تتوقف** عن الانقسام إلا إذا نقلت إلى عدة أطباق، وهكذا دواليك، حتى الحصول على عدة ملايين منها.

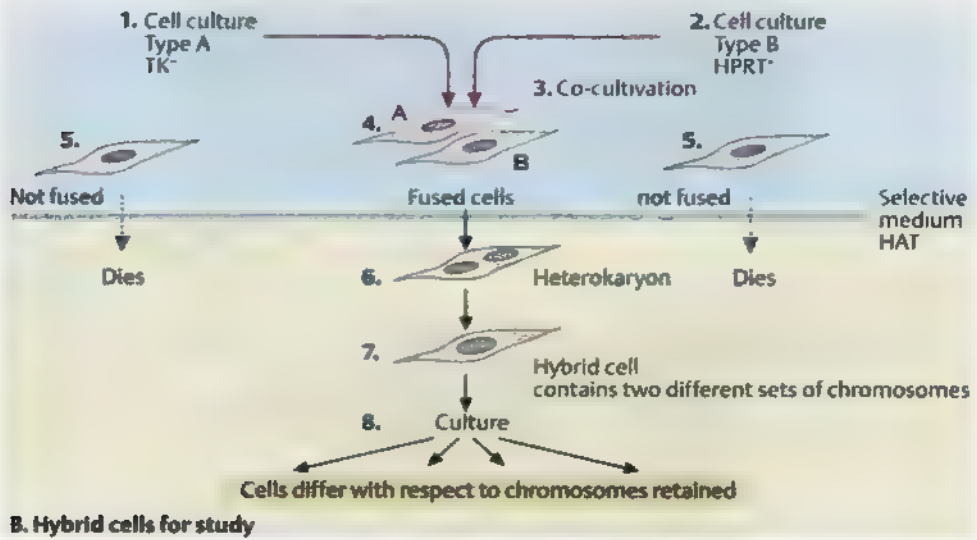


## التهجين الخلوي

يمكن تحريض الخلايا المزروعة بمواد كيميائية معينة تؤدي إلى اندماجها.

فإذا كانت الخليتان من أنواع مختلفة (كائنات حية مختلفة) فإن الاندماج يؤدي إلى ظهور ما يدعى بالخلايا الهجين Hybrid Cells.

إذا قمنا بتطبيق الزرع المتكرر على هذه الخلايا الهجين فإن الخلايا الجديدة تفقد إحدى النواتين لا على التعيين (بسبب فقدان صبغياتها).





## الباب الثالث

---

### الوراثة المنهجية

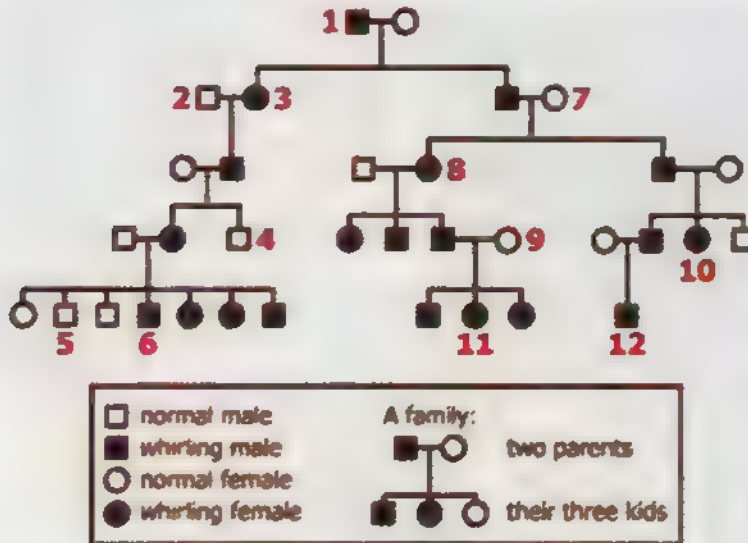
### Formal Genetics



## البحث الأول

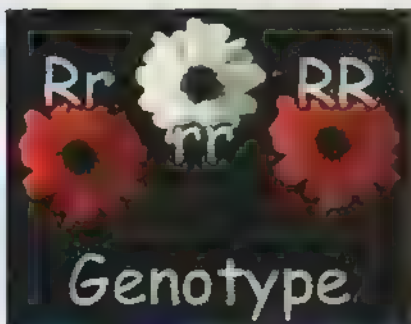
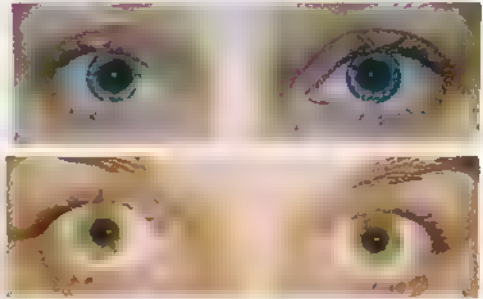
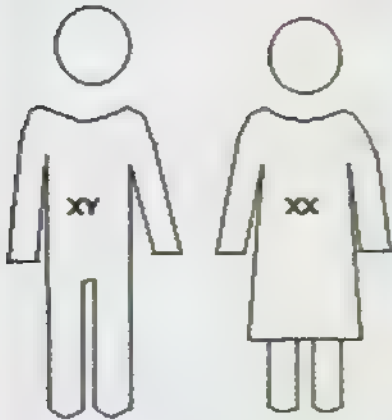
# النمط الشكلي Phenotype والنمط الجيني Genotype

يعتمد تحليل الوراثة المنهجية على دراسة العلاقة الوراثية بين الأفراد اعتماداً على علاقاتهم النسبية وتمثل هذه العلاقة ضمن مخطط يسمى شجرة العائلة Pedigree.

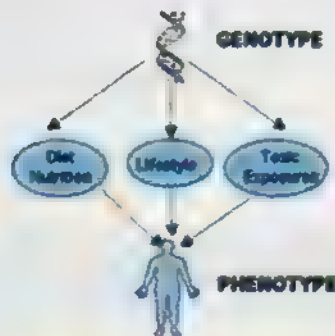


تسمى أية سمة نلاحظها: النمط الشكلي.

قد تكون هذه السمة مرضاً أو زمرة دم أو نوع بروتين مغايراً.  
وهكذا نجد أن النمط الشكلي يعتمد كثيراً على دقة الملاحظة وعلى وسيلتها.

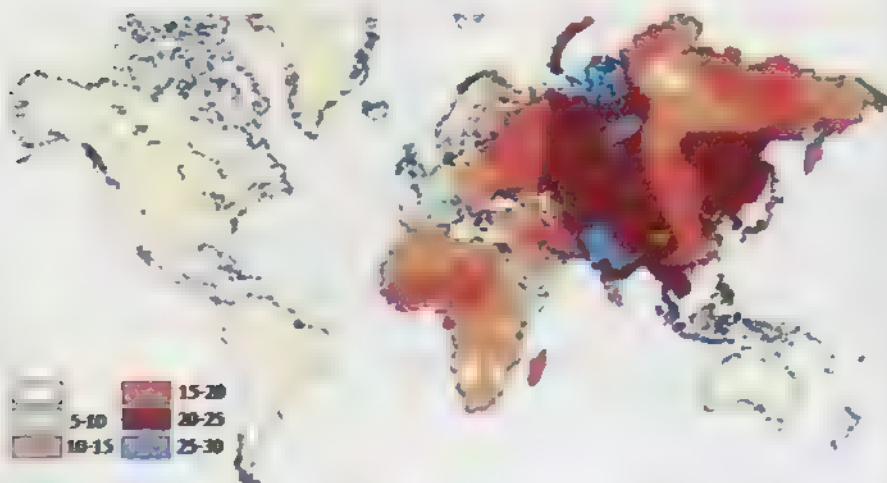


لما نمط الجيني فيشير إلى المعلومات الوراثية الكامنة خلف النمط الظاهري.



### The ABO Blood System

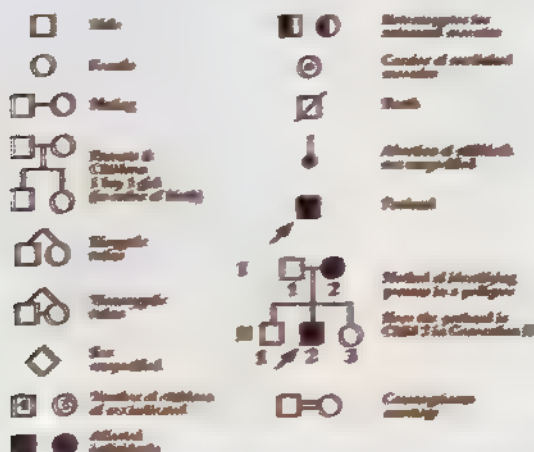
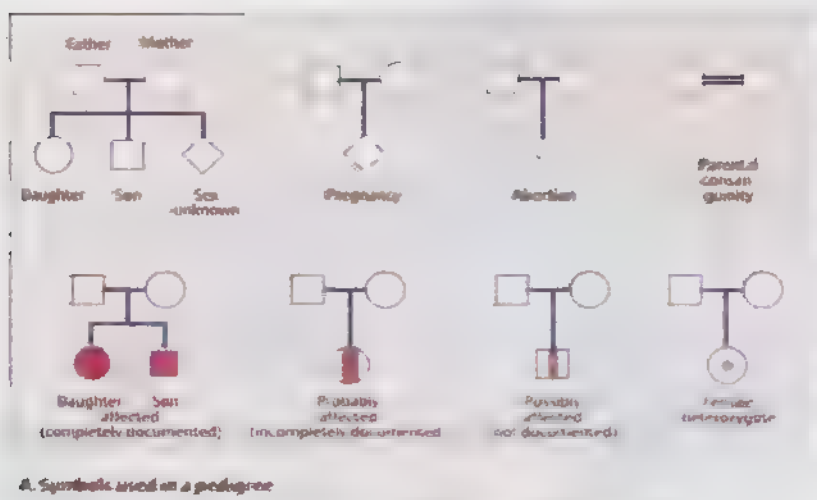
Blood Type (genotype)	Type A (AA, AO)	Type B (BB, BO)	Type AB (AB)	Type O (OO)
Red Blood Cell Surface Proteins (phenotype)	A agglutinogens only	B agglutinogens only	A and B agglutinogens	No agglutinogens
Plasma Antibodies (phenotype)	b agglutinin only	a agglutinin only	NONE No agglutinin	a and b agglutinin



معدلات نوع حاملي البرمة الدموية B عالمياً

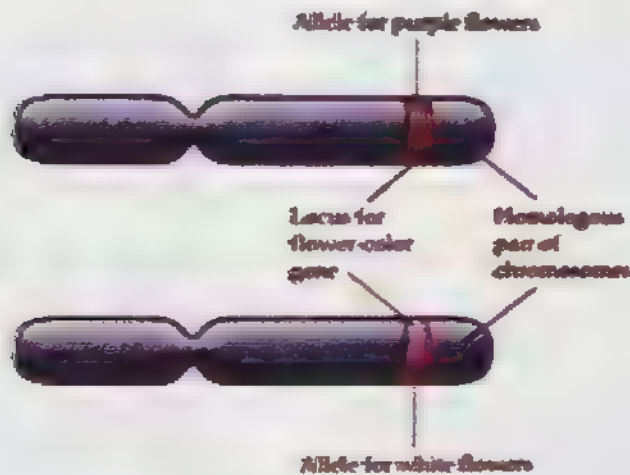
## رموز شجرة العائلة

يرمز للذكور بالمرمعات وللإناث بالدوائر أما المعين فيدل على عدم التأكد من الجنس. يمكن تحديد درجة القرابة بسهولة بالنظر إلى شجرة العائلة. وهناك رموز عديدة أخرى يمكن ملاحظتها ضمن الشكل الموضح.

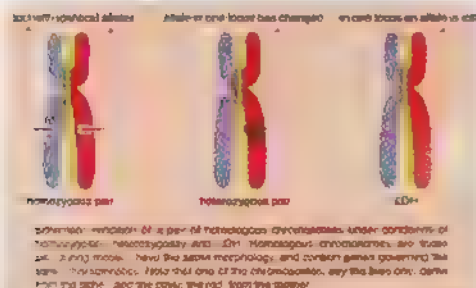


## النمط الشكلي والنمط الجيني

يعرف النمط الجيني والنمط الشكلي استناداً إلى المعلومة الوراثية الموجودة في موقع جين معين. والموقع الجيني هو المكان الذي تتوضع فيه المعلومة الوراثية الخاصة بصفة معينة.



إذا اختلفت أشكال المعلومة الوراثية في موقع جيني ما، دعيت الألائل Alleles.



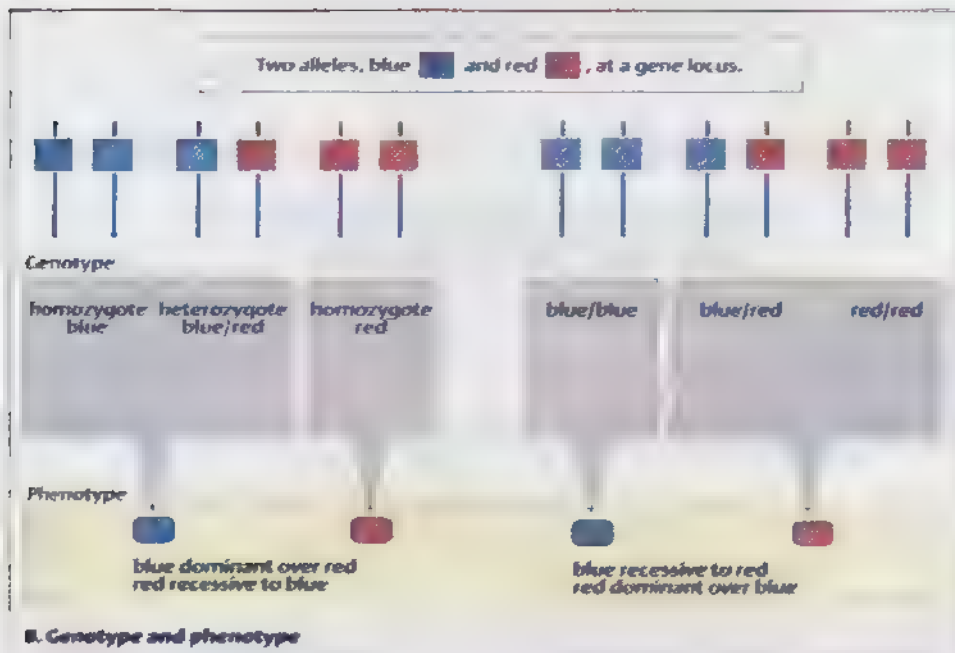
Because both copies of the genes (i.e. both alleles) have gone bad, the child will suffer from the disease. Note that the child must receive a double dose of the gene to get sick. The child is said to possess a recessive allele. A recessive allele hides its effects when it occurs with the normal allele in the father and mother. Here father and mother are carriers. This is the situation in diseases such as Tay Sachs disease, phenylketonuria and sickle-cell anemia. In contrast, in the case of Huntington's disease, only one of the two alleles has to go bad in order to get the disease, i.e. Huntington's allele is dominant.

فيما يخص العضويات ثنائية الصبغة الصبغية (الإنسان وجميع الحيوانات وأغلب النباتات) يلاحظ أنه يوجد ثلاثة أنماط جينية محتملة لكل زوج من الألائل في موقع ما:

1. متماثل الزيجوت لأحد الألائل.

2. مختلف الزيجوت (أليلان مختلفان).

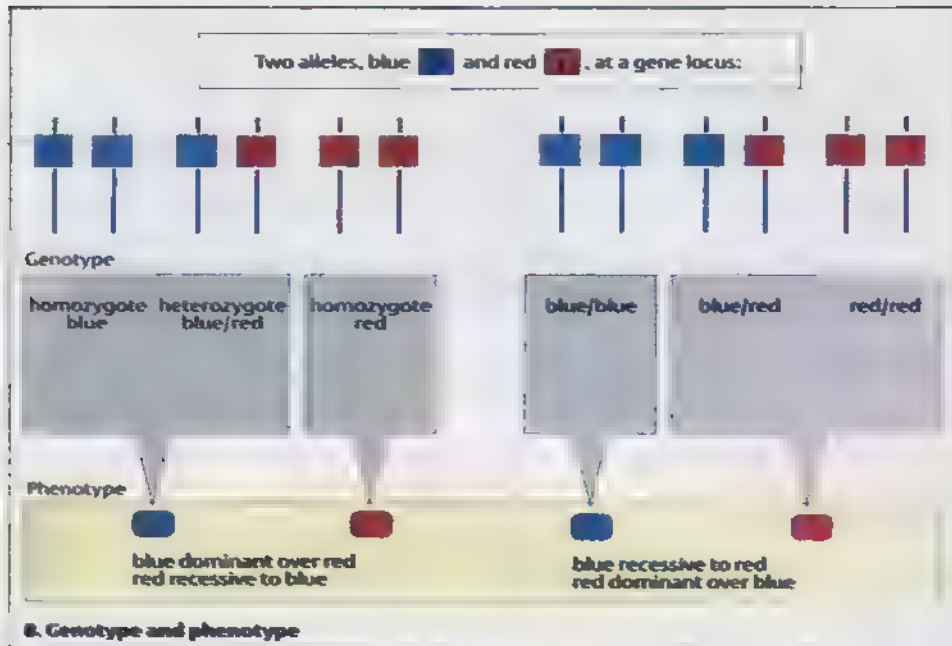
3. متماثل الزيجوت للأليل الآخر.



تختلف الألائل عن بعضها من حيث إمكانية أن تعبر عن نفسها في حالة تخالف الزيجوت أو استحالة أن تعبر عن نفسها إلا في حالة تماثل الزيجوت حيث تدعى في الحالة الأولى سائدة وفي الحالة الثانية متنحية.

يجب عدم نسيان أن ظاهرة السيادة والتتحي تعتمد على دقة الملاحظة السريرية وأنه لا علاقة لها على الإطلاق بالتركيب الجزيئي.





إذا تمكن كل من الأليلين من التعبير عن نفسه لوحده في حالة تخالف الزيجوت دعت الحالة بالسيادة المشتركة.

ولعل أبسط الأمثلة هي حالة زمر الدم (ABO):

لدينا ثلاثة ألائل A، B، O على موقع واحد حيث الأليل O متنحي بالنسبة للأليلين A، B.

إذا وجد أكثر من أليلين في موقع جيني واحد نتج لدينا عدد أكبر من الأنماط الجينية.

إذا كانت الألائل ثلاثة فالأنماط الجينية ستة.

وهكذا نجد في حالة زمر الدم: ABO.

النمطان الجينيان AA وAO (تطهما الشكلي هو زمرة الدم A).

النمطان الجينيان BB وBO (تطهما الشكلي هو زمرة الدم B).

النمط الجيني AB (زمرة الدم AB).

النمط الجيني OO (زمرة الدم O).

## عزل الأنماط الجينية الوالدية

يعتمد عزل أو توزيع الأنماط الجينية الوالدية إلى النسل على مجموعات أو تركيبات الألائل عند الوالدين. ويدرس التوزع الخاص بموقع جيني واحد في كل مرة، وذلك استناداً للقوانين المنديلية.

يُعد النمط الوراثي جسدياً **Autosomal** إذا كان الموقع الجيني موجوداً على صبغي جسدي Autosome أو يُعد مرتبطاً بالجنس **Sex-Linked** إذا كان الموقع على صبغي جنسي Sex chromosome.

وبما أن الجين قد يكون سائداً أو متنحياً فإننا يمكن أن نميز ثلاثة أنماط رئيسة من الوراثة:

1. الجسدية السائدة.

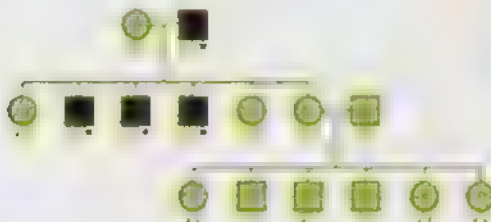
2. الجسدية المتنحية.

3. المرتبطة بالجنس.

وبما أن الجينات المحمولة على الصبغي Y تنتقل دائماً من الأب إلى أولاده الذكور حصراً، وبما أن عدد هذه الجينات التي قد تسبب المرض قليل جداً فإنه يمكن إهمال هذا النمط من الوراثة.

### Hairy Ears: Gene on the Y Chromosome

a Code "H" indicates the allele on the Y chromosome for hairy ears



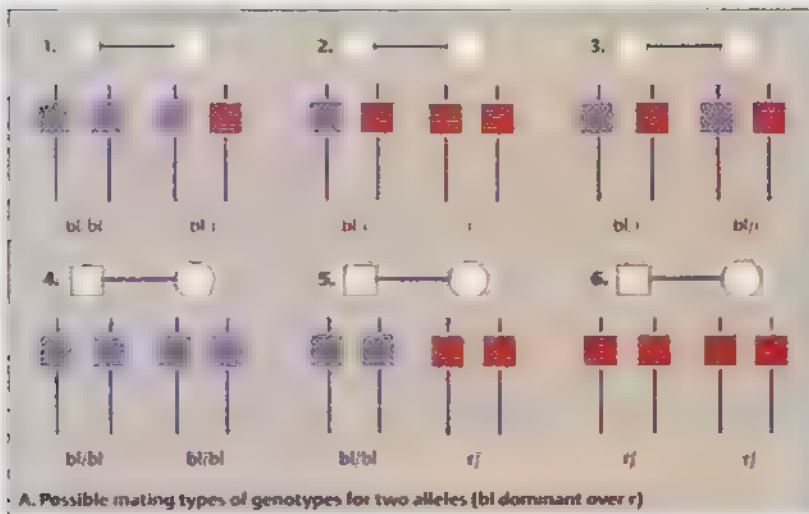


### الأنماط الجينية المحتملة الحدوث في الزيجات المختلفة

عندما يتعلق الأمر بموقع جيني واحد يحوي أليلين، نجد أن هناك ستة احتمالات لمشاركات مختلفة للأنماط الجينية الوالدية.

في الشكل التوضيحي نلاحظ أليلين أحدهما أزرق (يفترض سائداً) والثاني أحمر (يفترض متنحياً).

نلاحظ في الزيجات 1 و3 و4 عدم وجود تماثل الزيجوت بالنسبة للأليل الأحمر عند أي من الوالدين في حين نلاحظ في الزيجات 2 و5 و6 كون أحد الوالدين على الأقل متماثل الزيجوت لهذا الأليل وهنا فقط ظهر اللون الأحمر، ولا يغير اختلاف الجنس هذه النتيجة.

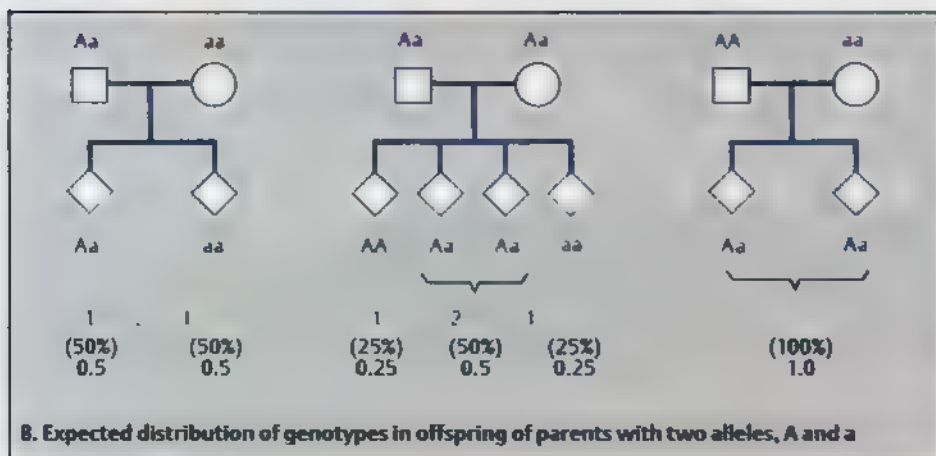


### أنواع النسل Offspring لوالدين يحملان الأليلين A و a

إذا كان أحد الأبوين مختلف الزيجوت (Aa) والآخر متمثل الزيجوت (aa) فإن توزع النسل 50% Aa و 50% aa.

وإذا كان كلا الأبوين مختلف الزيجوت Aa فإن توزع النسل المتوقع سيكون بنسبة 25% aa و 25% AA و 50% Aa.

أما إذا كان أحد الأبوين متمثل الزيجوت AA والآخر متمثل الزيجوت aa فإن النسل سيكون بكامله من نوع Aa.

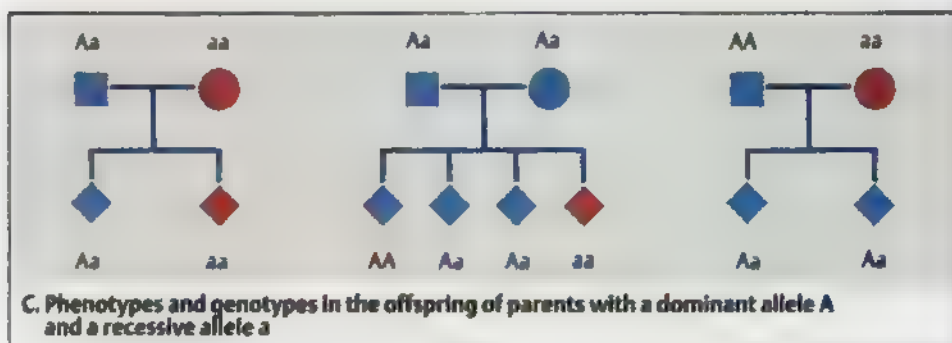


### الأنماط الشكلية والجينية للنسل إذا كان أحد الوالدين يورث أليلاً سائداً

إذا كان أحد الوالدين Aa والآخر aa فإن النسل المتوقع سيحمل الأليل السائد في نصف الحالات.

وإذا كان كلا الوالدين Aa فإن النسل المتوقع سيحمل الأليل السائد في 3/4 الحالات، ويكون باقي النسل aa.

أما إذا كان أحد الوالدين AA فإن النسل سيحمل هذا الأليل السائد بأفراده جميعهم بغض النظر عن الوالد الآخر.



يجب عدم النسيان أبداً أن هذه النسب هي عبارة عن نسب متوقعة، ولا يمكن أن تطبق على عائلة ما وخاصة إذا كانت قليلة العدد.

وتقترب هذه النسب من الدقة كلما زاد عدد الأولاد وعدد العائلات المدروسة في مجتمع ما.



## البحث الثاني

# الوراثة وحيدة الجين

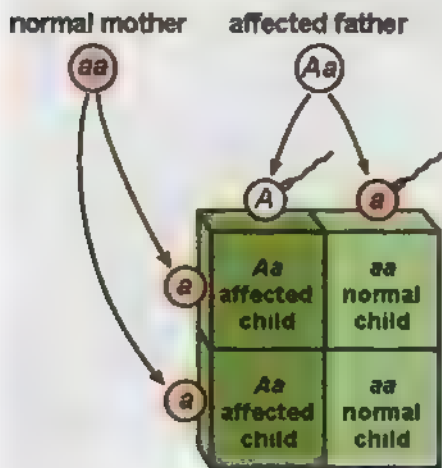
### الوراثة الجسدية السائدة Autosomal Dominant

إن العيوب الموروثة بهذه الطريقة عديدة ولكن كل منها نادر.

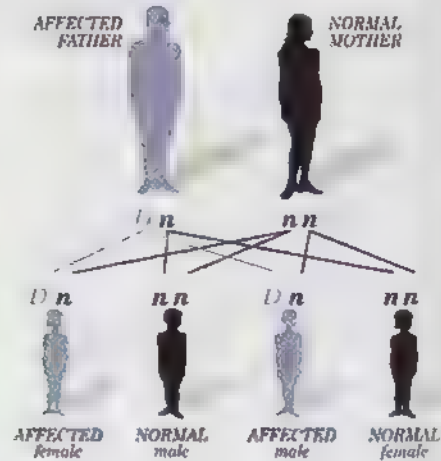
وهي وراثة من النوع العمودي لأن الصفة الشاذة تنتقل عبر الأجيال.

غالباً ما يكون أحد الوالدين مصاباً والآخر سليماً. يصاب الذكور والإناث بالنسبة نفسها.

إذا تزوج المصاب من فرد سليم احتوى نسله على 50% من الأفراد الأشقاء مصابين مثله سواء كانوا ذكوراً أم إناثاً.

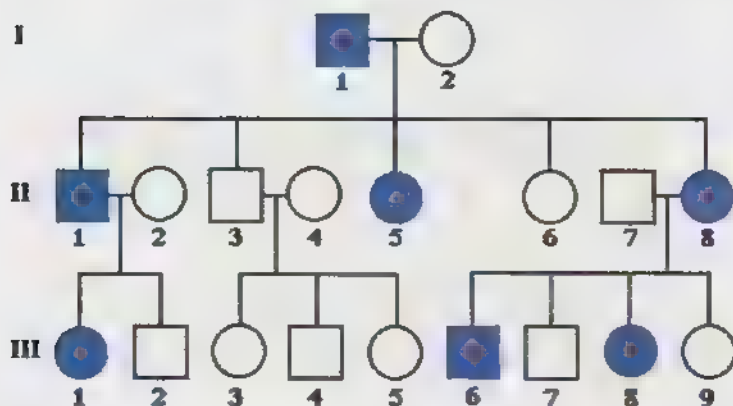


طريقة المربعات



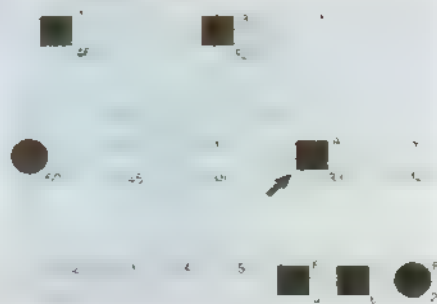
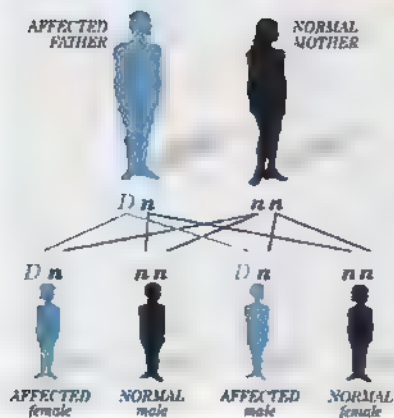
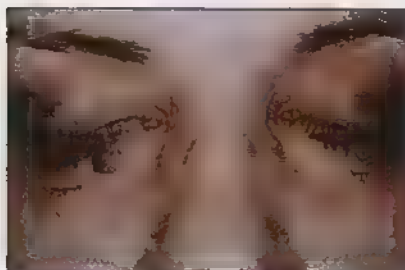
طريقة النصاب

لا ينتقل باقي النسل السليم الممرض إلى أولاده إطلاقاً.



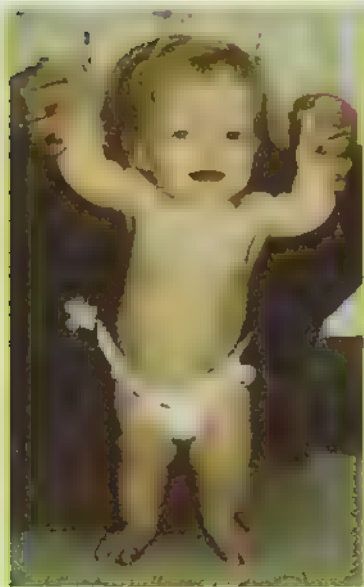
**Pedigree 1.** An idealized pedigree of a family with hypercholesterolemia, an autosomal dominant disease where the heterozygote has a reduced number of functional low density lipoprotein receptors.

شجرة العائلة لحالة فرط كولسترول الدم العائلي



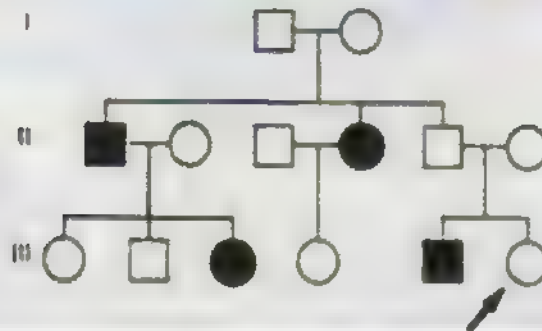
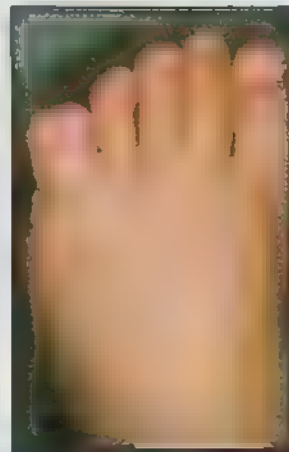


يمكن أن يكون والدا الطفل المصاب سليمين إذا كان الأمر يتعلق بصفة متنحية.

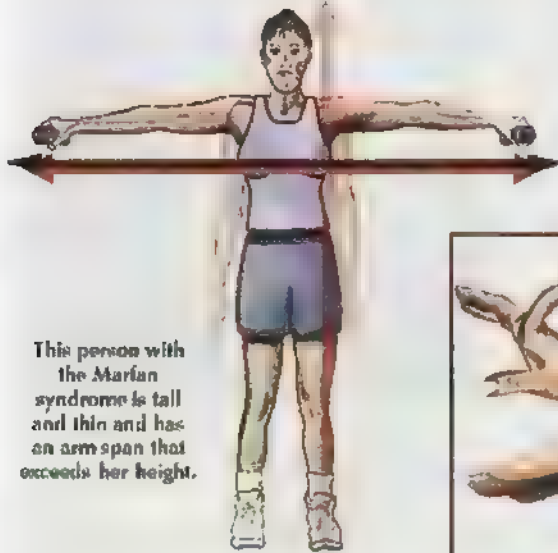


لا يؤثر زواج القربى في الوراثة السائدة إلا بزيادة احتمال زواج فردين مصابين وهو أمر نادر الحدوث جداً ويؤدي إلى إصابة 75% من النسل مع العلم أن إصابة متماثلتي الزيجوت غالباً ما تكون شديدة أو قاتلة (25% من النسل).

يمكن أن يغيب التظاهر المرضي للجين السائد في أحد أفراد الجيل ليبدو سليماً ظاهرياً ولكن نسله يصاب بالنسبة المتوقعة نفسها وتدعى هذه الظاهرة باللاتدخل **Non-Penetrance**.

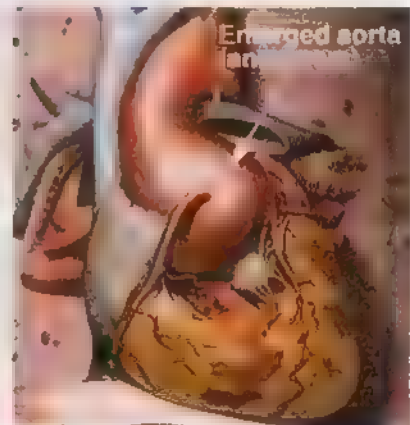


كما إنه من الممكن أن تختلف شدة أو شكل لتظاهر السريري ضمن عائلة واحدة وهذا يدعى بالتعبيرية المتغيرة **Variable Expressivity**.

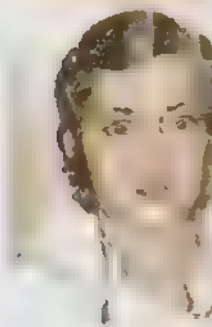
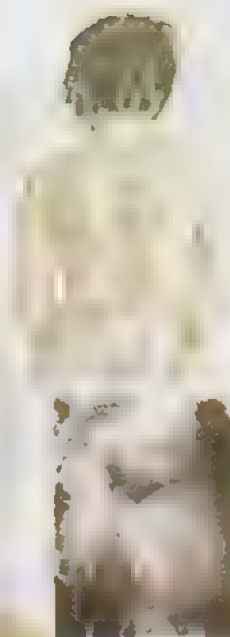
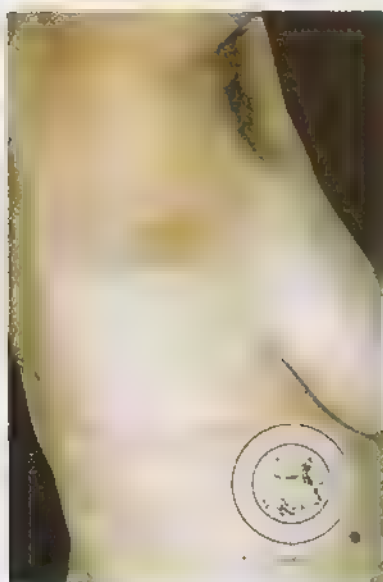


Normal hands

Marfan Syndrome

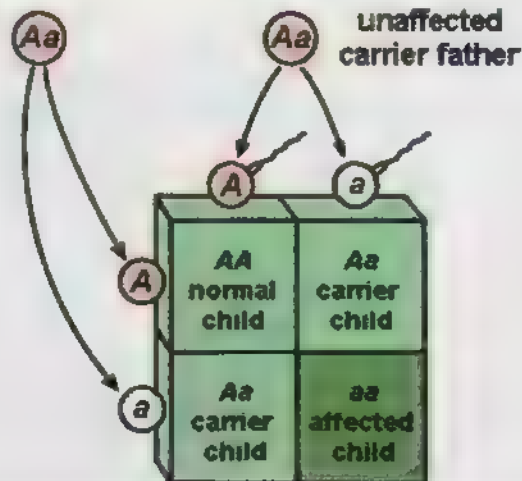
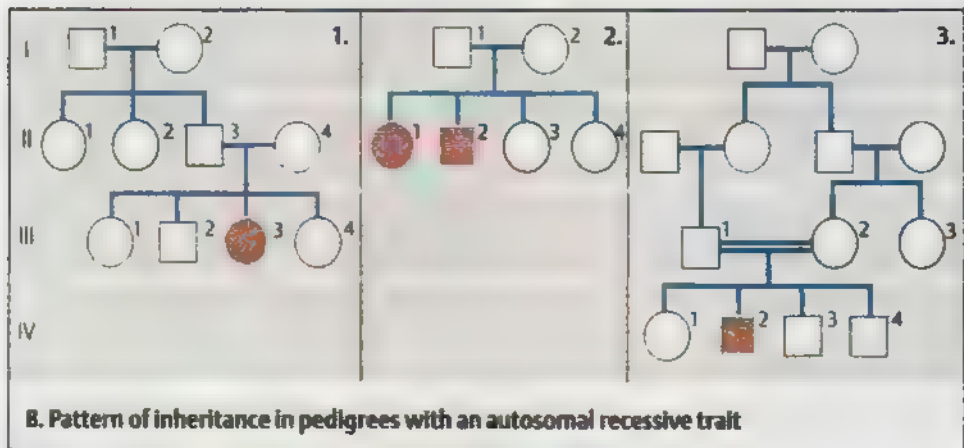


مظاهر مختلفة لمرض واحد (متلازمة مارفان)



## الوراثة الجسدية المتنحية Autosomal Recessive

هي وراثة من كلا الأبوين اللذين يكونان سليمين ظاهرياً في حين يحمل كل منهما الجين الشاذ المتنحي (مختلف الزيجوت). ويصاب الذكور والإناث بالنسبة نفسها. وهي وراثة أفقية تتميز بحدوث قفزة الأجيال (جيل مصاب-جيل سليم-جيل مصاب... وهكذا).

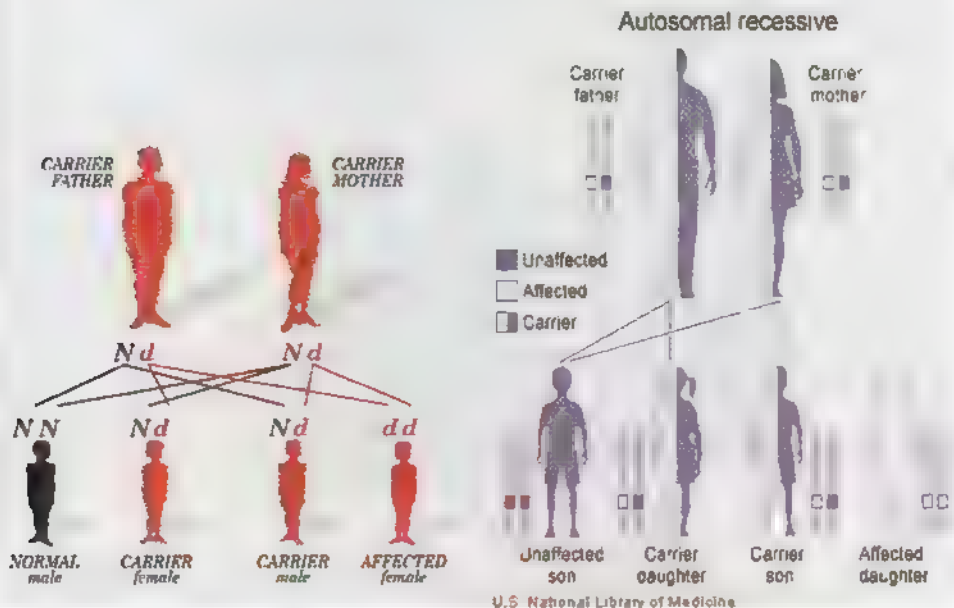
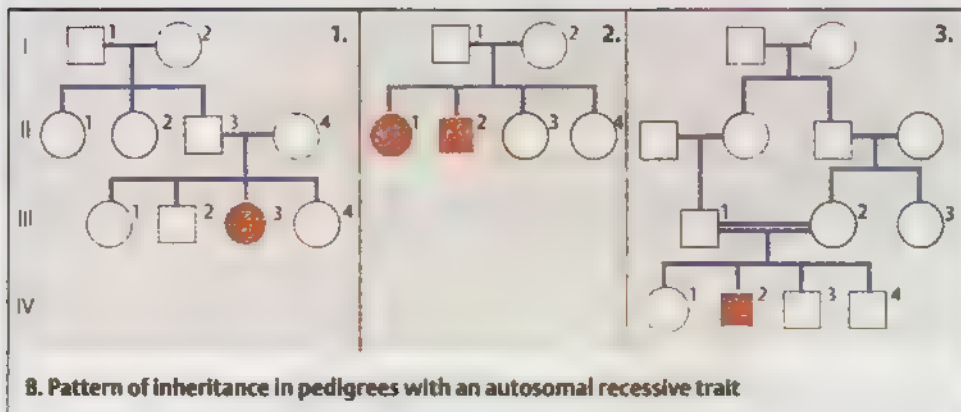


يؤدي زواج مختلفي الزيجوت إلى ظهور النسب التالية في النسل:

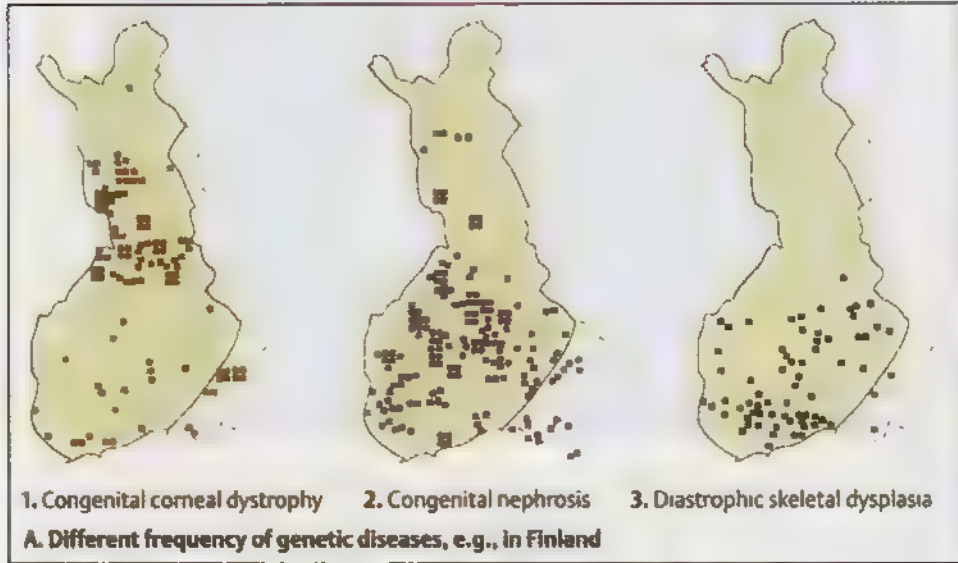
25% متماثلو الزيجوت مصابون بالمرض.

50% مختلفو الزيجوت سليمون ظاهرياً كالأبوين.

25% متماثلو الزيجوت سليمون.



يختلف الأفراد الحاملون لجين واحد شاذ من حيث **التبوع** وذلك حسب اختلاف نوع المرض والمجتمع.

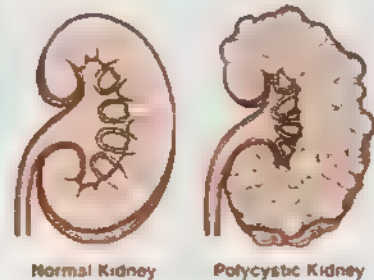


اختلاف تبوع جينات شاذة مختلفة في بلد واحد

غالباً ما تكون الأمراض الموروثة بهذه الطريقة **تسبب** تظهر أو **تتبع** في أعمار مبكرة، وهذا ما يقلل من احتمال زواج الفرد المصاب سواءً من مثيله أو من فرد سليم.



نقص تصبغ العظام

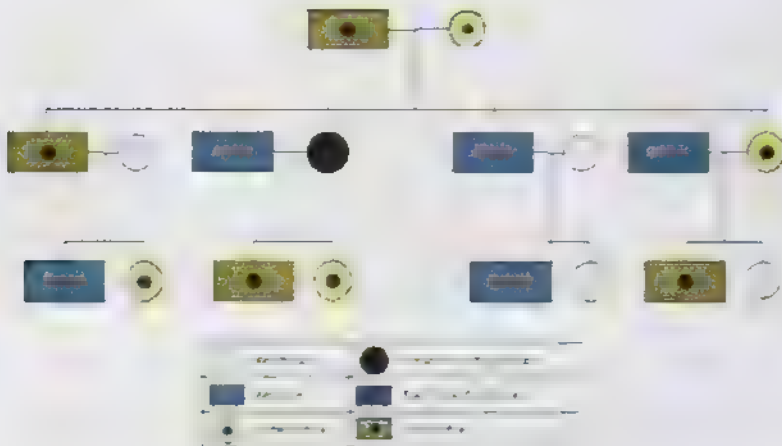


الكلى متعددة الكيسات

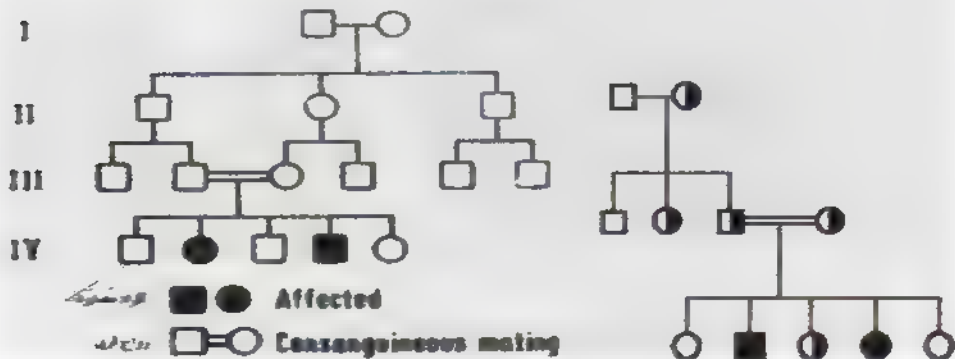


يُعدّ التلاقي أو الزواج الأكثر شيوعاً هو الذي يحدث بين مثل هؤلاء الأفراد السليمين ظاهرياً وهذا ما يؤدي إلى استمرارية شيوع الجين الشاذ في المجتمع نظراً لعدم ظهور المرض.

### Proliferation of Autosomal Recessive Disease



- I. **لزواج القريبى Consanguineous Marriage**
- II. **كبير في زيادة شيوع المرض لأنه يزيد بشدة احتمال لقاء مختلف الزيجوت (السليم ظاهرياً) مع مثيله.**
- III.



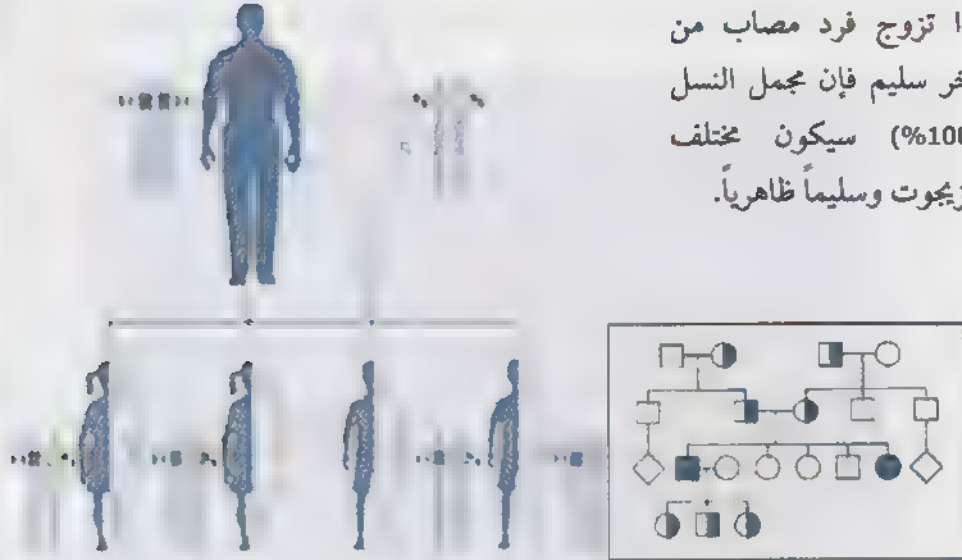
كلما كان الجين الشاذ أندر في المجتمع كان تأثير زواج القربى أكبر في إظهار المرض.

RECESSIVE CONDITIONS		
	Frequency of carrier state	Frequency of related parents
Cystic fibrosis	1 in 25	very low
Phenylketonuria	1 in 100	1 in 20
Laurence Moon-Biall-Bardet syndrome	1 in 200	1 in 4
Hepato-erythrocytic degeneration (Wilson's disease)	1 in 300	1 in 2

إذا كانت العائلات صغيرة العدد (2-3 أطفال) في المجتمع فليس من النادر ألا يظهر المرض في النسل بالرغم من زواج مختلفي الزيجوت.



إذا تزوج فرد مصاب من  
آخر سليم فإن مجمل النسل  
(100%) سيكون مختلف  
الزيجوت وسليماً ظاهرياً.



إذا تزوج فرد مصاب من آخر سليم وأنجب أولاداً مصابين فهذا يعني أن الزواج قد تم بين  
مصاب ومختلف الزيجوت (سليم ظاهرياً). وتكون نسبة أفراد النسل المصابين بالمرض 50%  
ذكوراً وإناثاً، والباقي أصحاء ولكنهم مختلفو الزيجوت.  
ويزيد زواج القرابة من احتمال حدوث ذلك.



**ملاحظة مهمة**

تُعدّ الحيات الشاذة المتنحية عدده حذاً ولكن كل منها يادر على مستوى المجتمع.

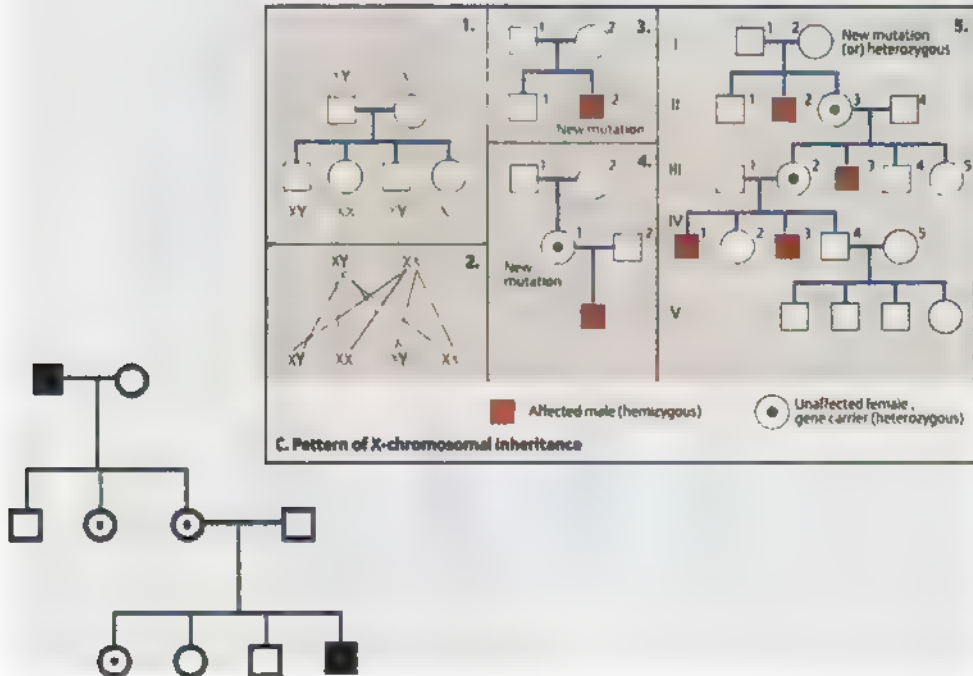
ويحمل كل ما عدداً من الحيات الشاذة ولكنها تختلف عن الحيات الشاذة التي يحملها فرد آخر.

ولكن التشابه أو التشارك يرداد بازدياد درجة القرابة بين الأفراد.

**الوراثة المرتبطة بالجنس Sex-Linked**

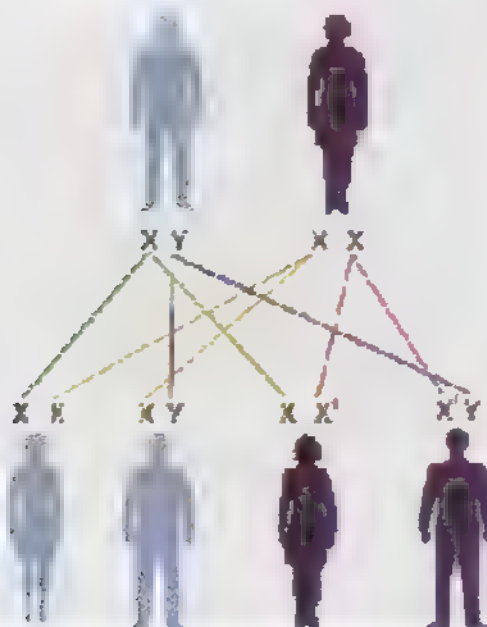
يقع الجين الشاذ على الصبغي X، وبما أن الذكور يكونون متنصفي الزيجوت Hemi-zygous بالنسبة لهذا الصبغي فإن ذلك يعني أن الجين الشاذ سيؤدي إلى ظهور المرض عند الذكور فقط (عادة) إذا كانت الصفة متنحية.

تظهر الإصابة في كلا الجنسين إذا كانت الصفة سائدة، مع العلم أن إصابة الذكور تبقى أشد.

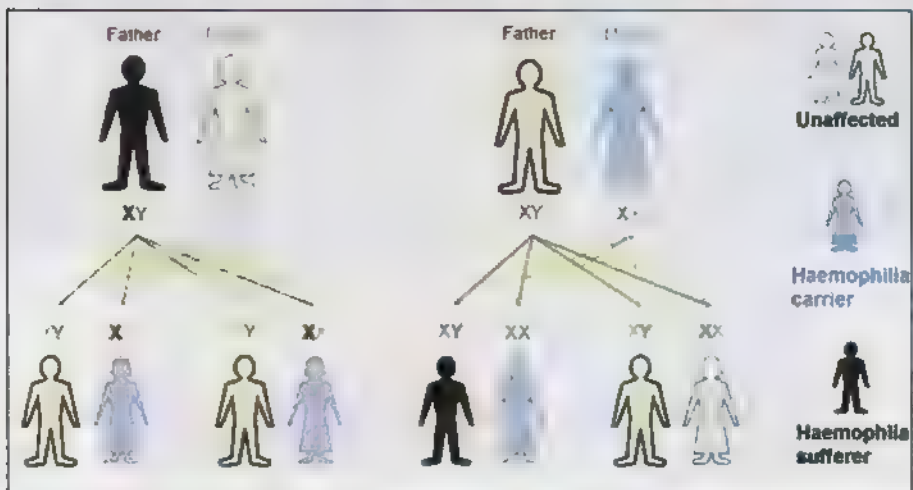


تُعد الأنثى مختلفة الزيجوت ناقلة للمرض و سميّة ظاهرياً (واحد فقط من الصبغيين X يحمل الجين الشاذ المتنحي يقابله جين سليم سائد على الصبغي الآخر).

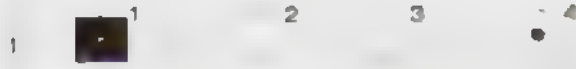
تنقل الأم مختلفة الزيجوت الإصابة إلى نصف أولادها الذكور ويكون نصف بناتها ناقلات مثلها لتصبح النسب كما يلي :



إذا تزوج الذكر المصاب من أنثى سليمة فأولاده الذكور جميعهم سليمون وبناته جميعهن ناقلات.

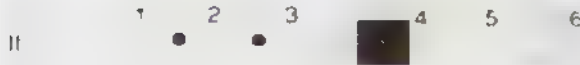


لا أثر لزواج القرابة إلا في زيادة احتمال زواج الذكر المصاب من أنثى ناقلة للمرض حيث يصبح النسل حينها:



ذكور مصابون 25%.

ذكور سليمون 25%.

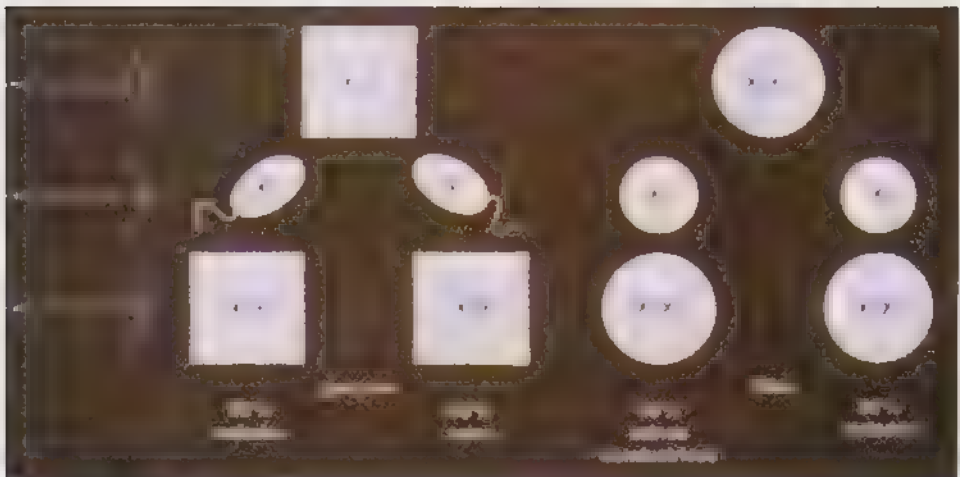


إناث ناقلات 25%.



إناث مصابات 25%.

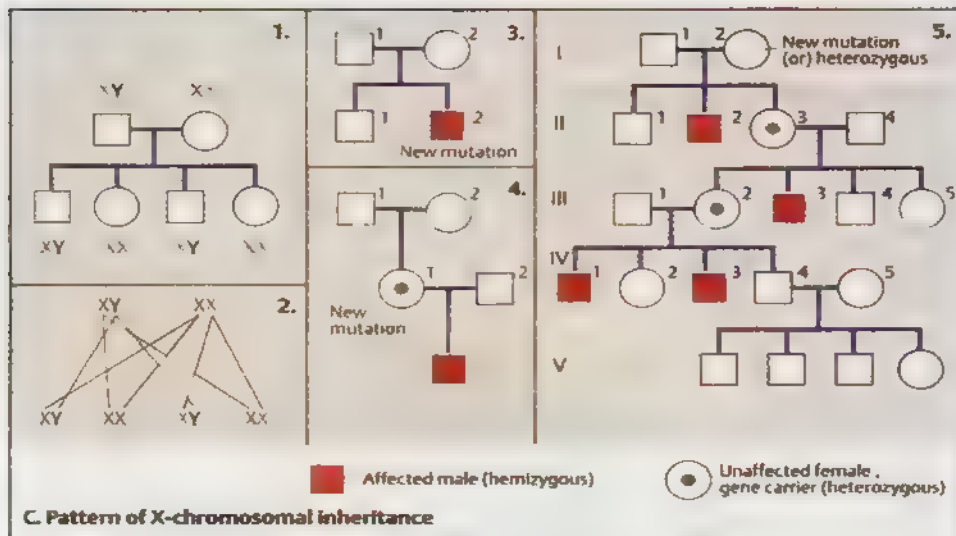
زواج مصاب ناقلة



نصف الذكور مصابون ونصف الإناث مصابات

يؤدي ظهور الطفرة الحديثة عند الذكر إلى حدوث المرض بشكل إفرادي من أبوين سليمين ودون سوابق في الأسلاف. ولكن المصاب يمكن أن ينقل الجين إلى نسله حيث تكون كل بناته ناقلات حتماً، وكل أولاده الذكور سليمين.

أما ظهور الطفرة الحديثة عند الأنثى فإنه يحولها إلى ناقلة للمرض إلى نصف أولادها الذكور كما سبق.

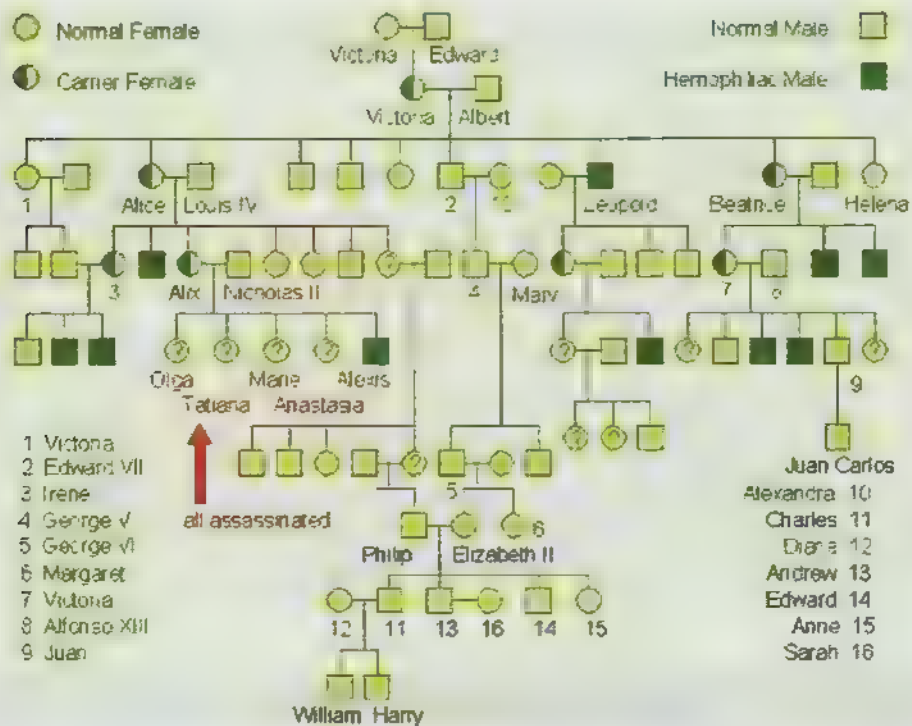


وفيما يلي بعض الأمثلة عن الأمراض المنتقلة بهذا النموذج من الوراثة.

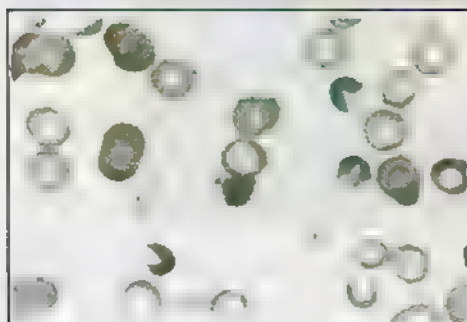
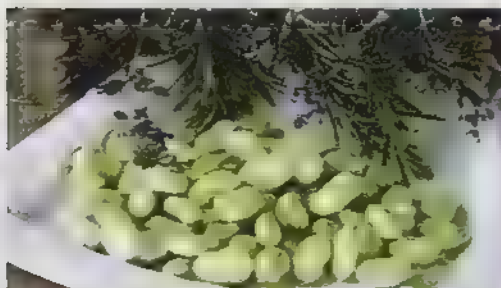


تورم شديد بمعصل المرفق الأيسر بعد رض بسيط لدى طفل مصاب بالعاور

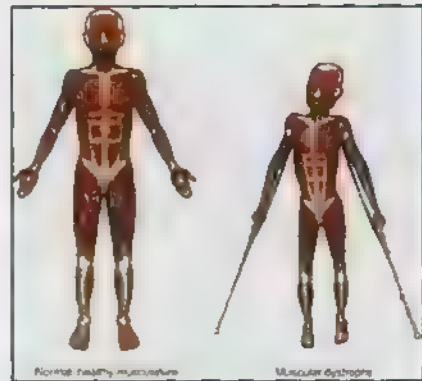
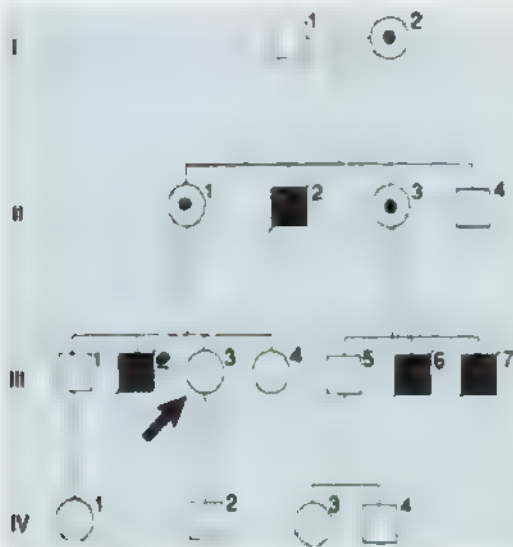




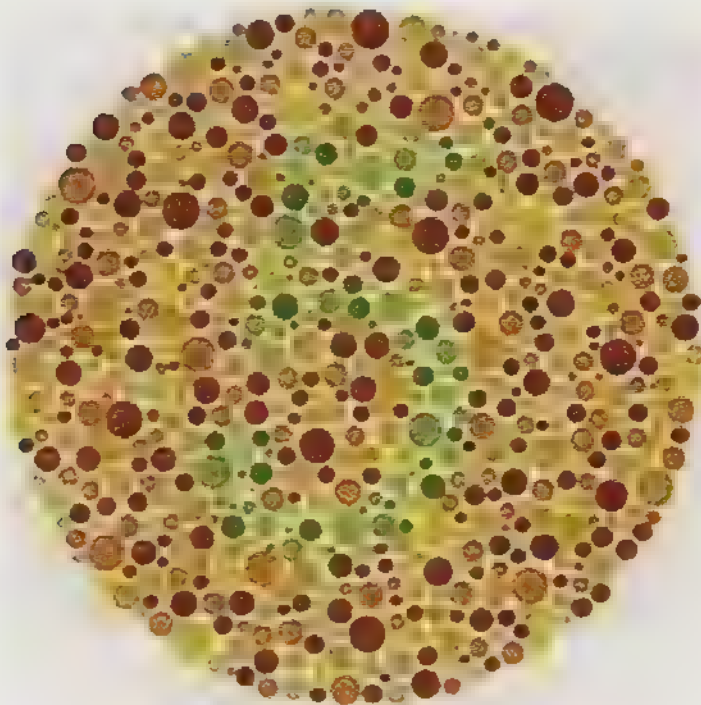
شروع الباعور في نسل الملكة فيكتوريا عبر العديد من الأجيال



دار العوال (احتلال الدم بعد تناول مادة العوال)

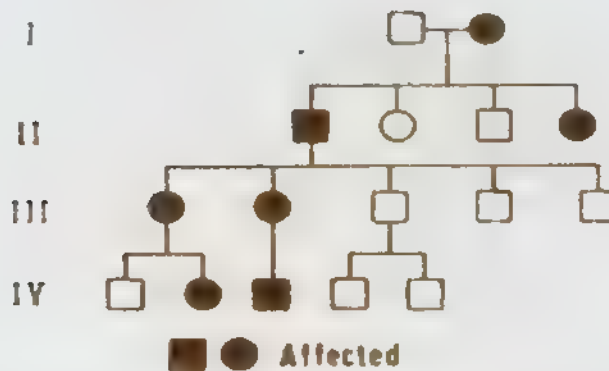


داء دوغلي: من أشيع الأمراض العصبية الوراثية



عنى الألوان: المصاب لا يعبر الرقم 5 الملون بالأحمر

إذا كان الجين الشاذ الموجود على الصبغي X سائداً فإن الإصابة يمكن أن تظهر لدى الذكور والإناث على السواء. ولكن ما يميز هذا النموذج من الوراثة هو أن الذكر المصاب ينقل المرض إلى بناته جميعهن ولا وجود لانتقال المرض من الأب إلى أولاده الذكور إطلاقاً في حين تنقل الأنثى المصابة بالمرض الإصابة إلى نصف أولادها ذكوراً أو إناثاً.



شجرة عائلة للوراثة السائدة المرتبطة بالجنس

## البحث الثالث

# الوراثة متعددة العوامل Multifactorial (متعددة الجينات Polygenic)

ويتداخل فيها جينات متعددة شاذة بآن واحد ولكن غير معروفة العدد بالإضافة إلى عوامل بيئية.





مقارنة بين التوائم المتماثلة والتوائم الأشقاء

ليس لهذه الوراثة طريقة انتقال معينة كما في النماذج السابقة.



إن احتمال التكرار بشكل عام يقارب 4%، ولكنه يزداد إلى 14% في حال وجود فردين مصابين في العائلة نفسها (فردان من النسل أو فرد وأحد الوالدين).

ومن الحالات المرضية التي تورث بهذه الطريقة نجد:

شفة الأرنب، شق سقف الحنك.

تشوهات الأنبوب العصبي.

خلع الورك الولادي.

تشوهات القدمين..... إلخ.



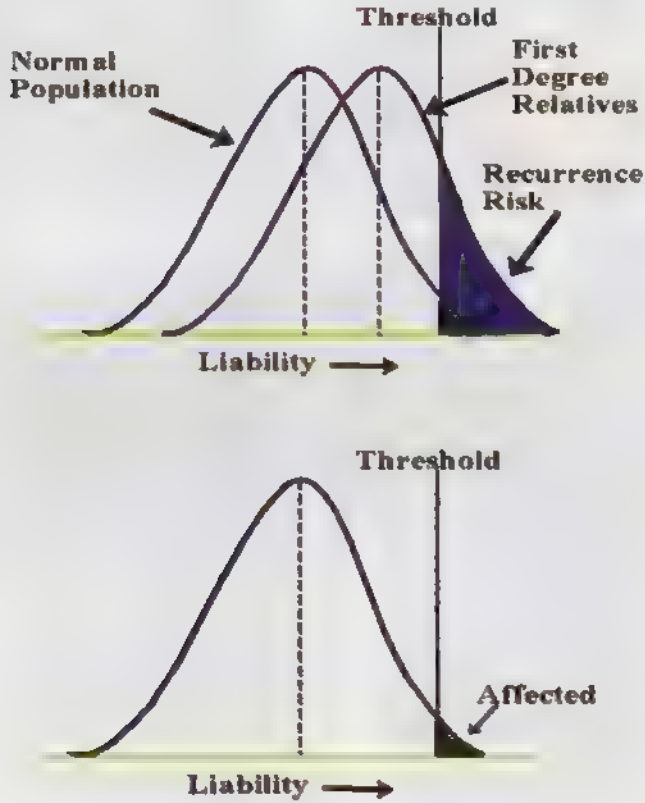


انبعاث جزء كبير من الدماغ إلى خارج الجمجمة



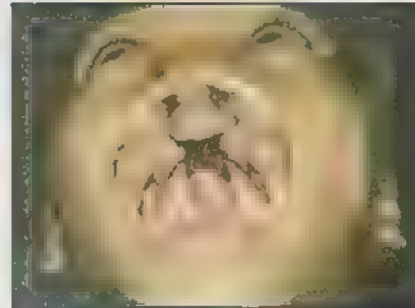
عياب الدماغ (مظهر عيون الصعدع)

ويزداد احتمال ظهور الحالات المرضية في حالات زواج القربى نظراً لشيوع التشارك في الجينات وتزداد أهمية ذلك بازدياد درجة القرابة.

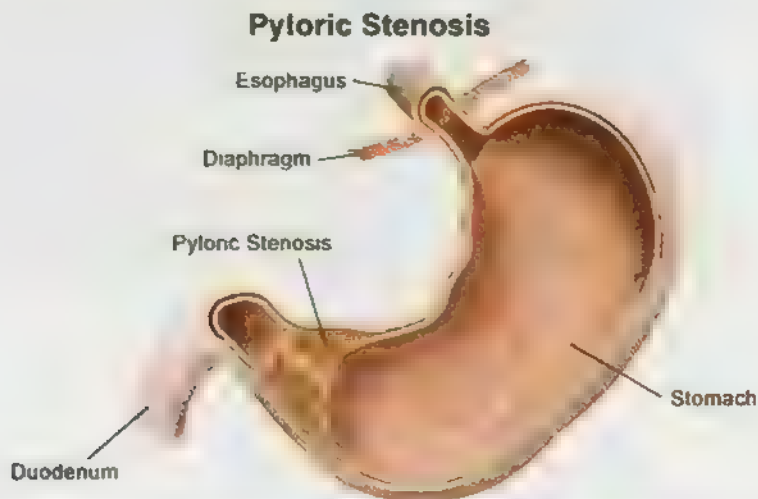


كما يزداد احتمال التكرار في حال وجود أكثر من فرد مصاب بالتشوه نفسه أو الحالة المرضية، وكذلك في حال كان التشوه أكثر شدة.





يظهر حينئذ تأثير الجينس كما هو الحال في تضيق البواب الولادي الذي يزداد شيوعه بشكل واضح عند الذكور.





كما إن هذا النموذج من الوراثة مسؤول عن حدوث حالات مرضية تبدأ في سن الكهولة مثل :

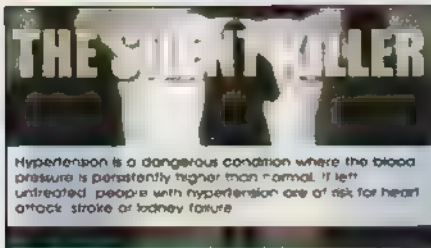
الداء السكري.

ارتفاع الضغط الشرياني.

داء القلب الإقفاري.

الصرع.

الفصام.... إلخ.



داء القلب الإقفاري

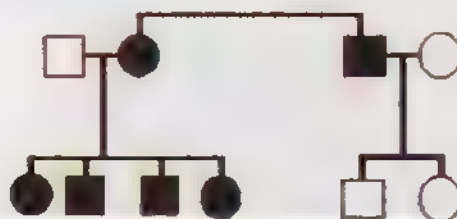
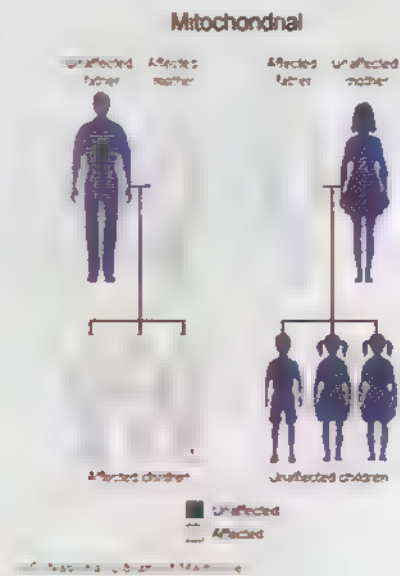
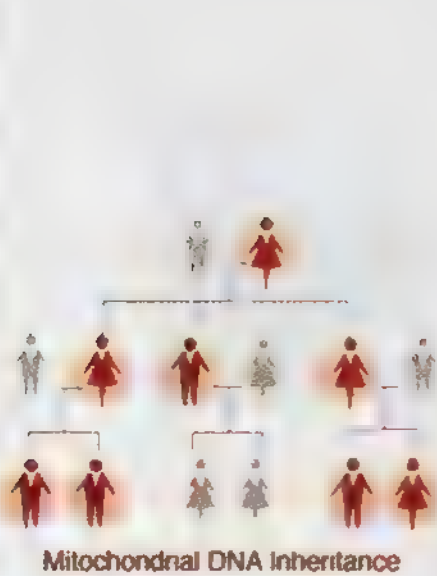


الفصام

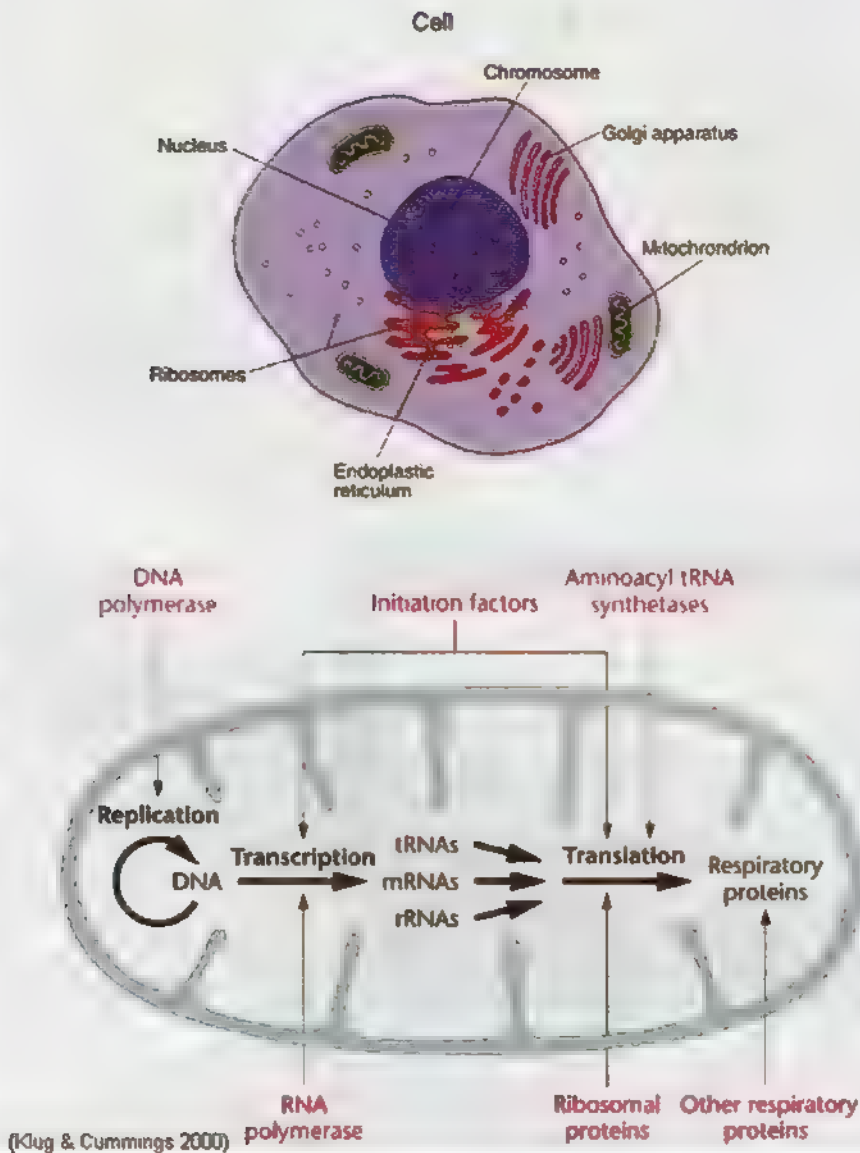


نوبة صرعية

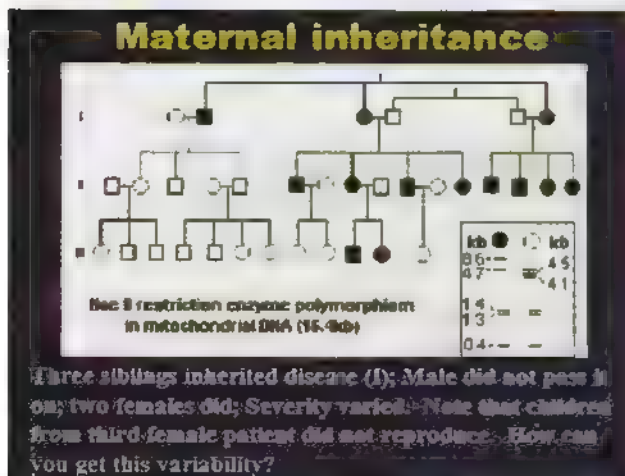
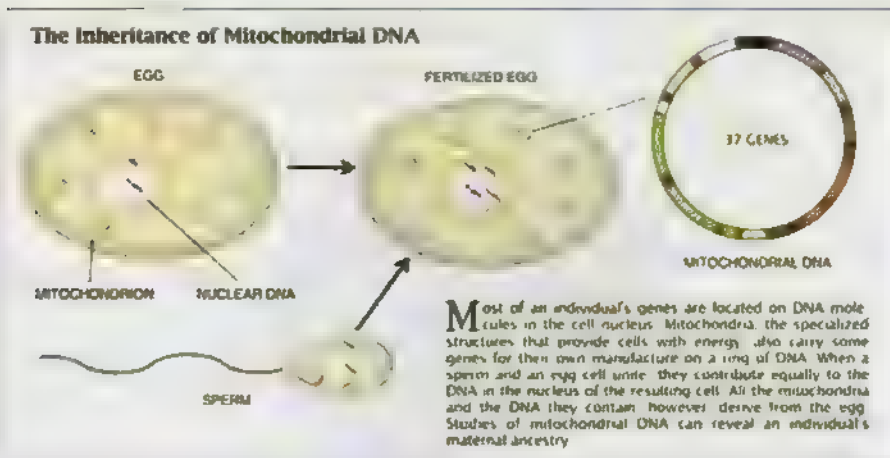
ما هو نموذج الوراثة الذي يمكن ملاحظته في الأشكال التالية؟



## الدنا المتقديري



## توريث الدنا المتقديري



## الوراثة المتقديرية

إذا:

- ينتقل الشذوذ الجيني عن طريق الأمهات فقط.
- يصيب أفراد النسل كافة ذكوراً وإناثاً.
- لا ينقل الأب المصاب المرض إلى نسله إطلاقاً.

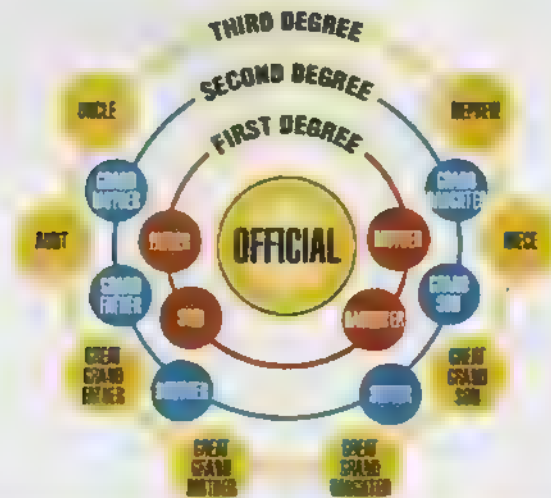
## البحث الرابع

# زواج القربى Consanguinity

إذا كان الأبوان قريبين فإن ذلك يعني أنهما متفاريان من ناحية الوراثية بسبب وجود سلف واحد مشترك أو أكثر.

يؤدي ذلك إلى زيادة احتمال أن يحمل الأبوان الجين نفسه على شكل أليل متنحي تمت وراثته من السلف المشترك.

ويزداد احتمال ظهور المرض في حالات زواج القربى نظراً لشيوع التشارك في الجينات وتزداد أهمية ذلك بازدياد درجة القرابة.



نسبة الجينات المشتركة	درجة القرابة
1/2	درجة أولى آباء أو أمهات أبناء أو بنات أخوة وأخوات
1/4	درجة ثانية أعمام - عمات - أخوال - خالات أولاد أو بنات الأخ أو الأخت الأحفاد الأحفاد أبناء الأخوة أو الأخوات
1/8	درجة ثالثة أولاد أو بنات العمومة أو الخوالة أحفاد الآباء أولاد الأحفاد

يلاحظ من الجدول في قرابة الدرجة الثالثة أن نسبة التشارك في الجينات هي ذاتها سواء تعلق الأمر ببنت العم أو بنت الخال أو ابن الخالة ... إلخ

إن أشيع أنواع زواج القرابة عند الإنسان هو قرابة أولاد العمومة الأولى والثانية، يُعد ابن العم الأول قريباً درجة ثالثة وابن العم الثاني قريباً درجة رابعة.... وهكذا.



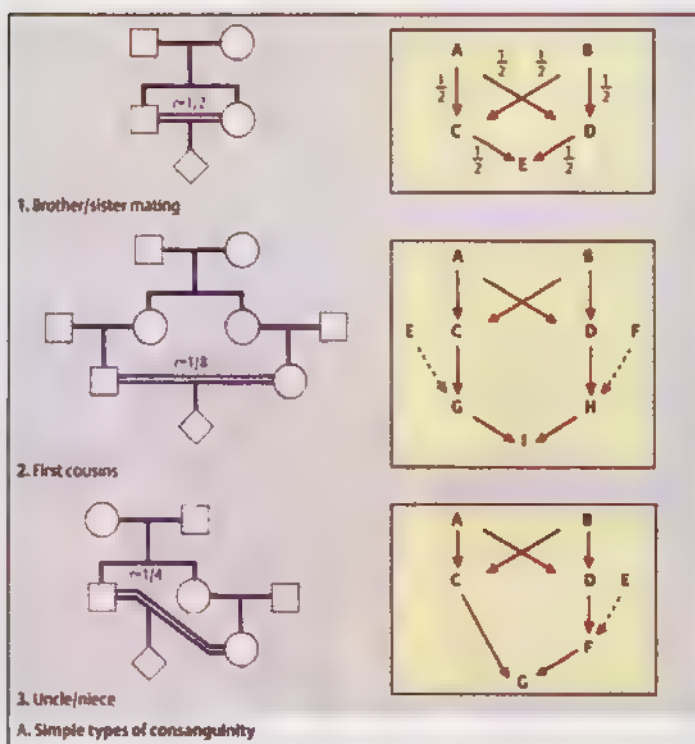
معدلات شيوع زواج القرابة لدى مختلف شعوب العالم

يدعى الزواج بين فردين شديدي التقارب بالزواج الهجين Inbreeding. وتعتمد درجة الهجونة على مدى القرابة بينهما.

يدعى الزواج بين الأخ وأخته أو بين الأب وابنته بسفاح القربى **Incest**.

أما الزواج بين الخال وابنة أخته فهو نموذج نادر (يقتصر على الدين اليهودي).

ويكون معدل تشارك الجينات في هذه الحالة  $1/4$ .



يتشارك الأشقاء بنصف جيناتهم ويتوافق هذا مع مشعر القرابة  $2/1$ ، وإن احتمال حدوث تماثل الزيجوت في نسلهم فيما يخص موقعاً معيناً هو  $4/1$ .

يتشارك أفراد القرابة من الدرجة الثالثة بـ  $8/1$  من جيناتهم.

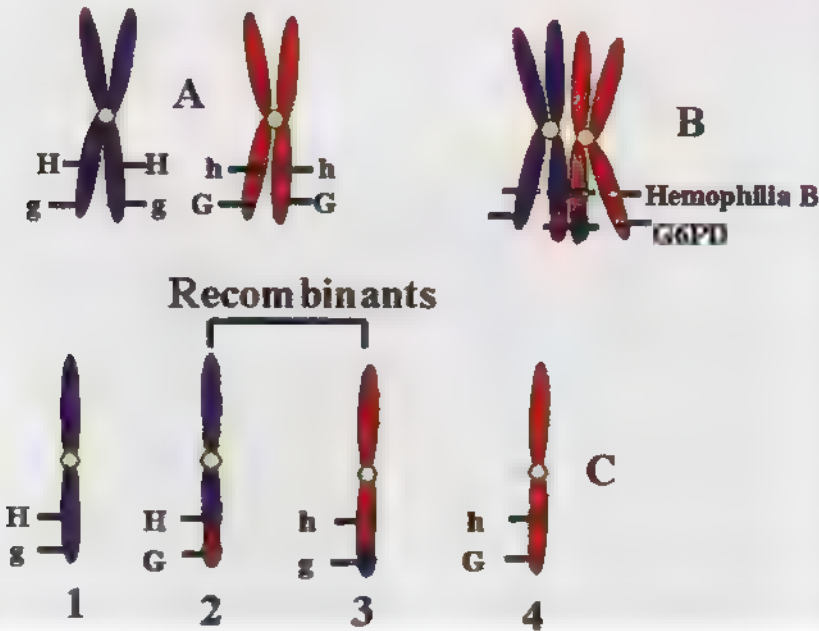


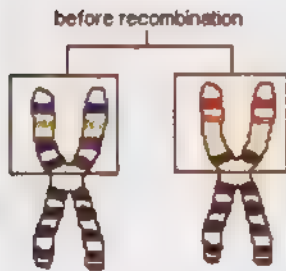
## البحث الخامس

# الارتباط والتأشب

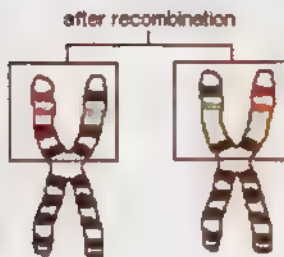
## Linkage and Recombination

يقصد بالارتباط وراثه جينين أو أكثر معاً نتيجة للتجاور بالموقع على الصبغي نفسه. وكلما كانت المسافة بين الجينات أقصر زادت شدة الارتباط بينهما.

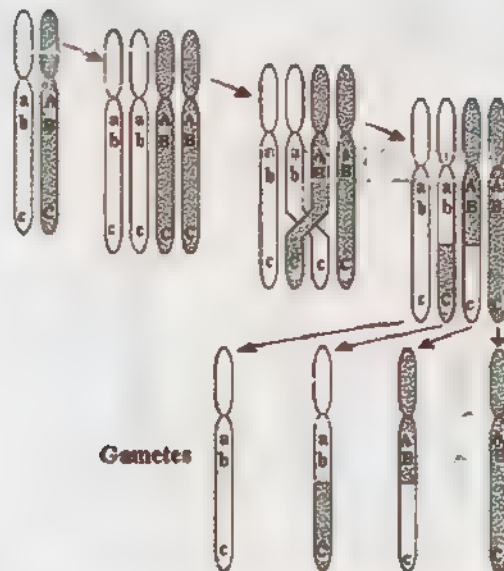




ينتج التأشب عن ظاهرة العبور التي تحدث بين المواقع (انكسار صبغي وعود التام) مما يعني ظهور تركيبات جديدة للجينات المرتبطة.

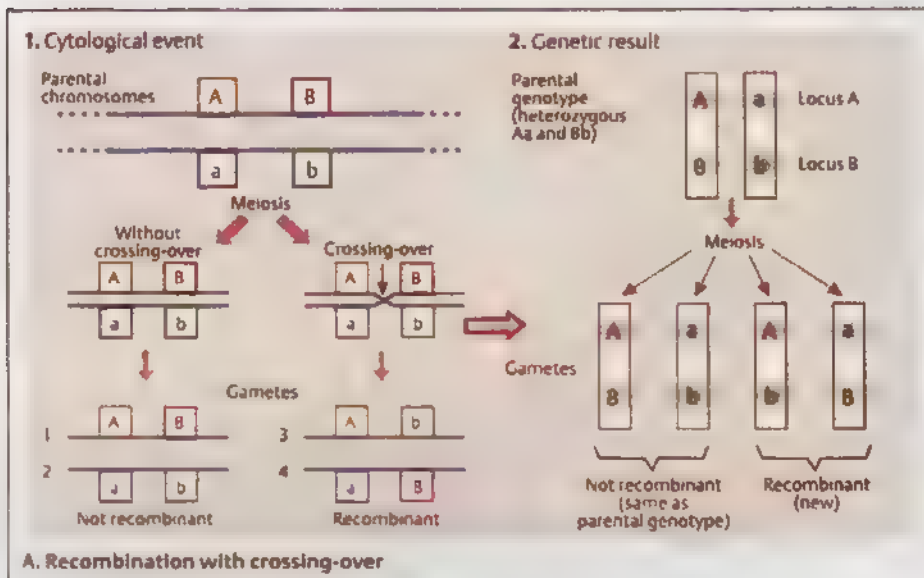


عندما تكون المواقع شديدة القرب ينذر التأشب وكلما ازدادت المسافة أصبح التأشب أكثر شيوعاً، وهكذا فإن تواتر التأشب يستخدم كمقياس للمسافة بين المواقع الجينية.

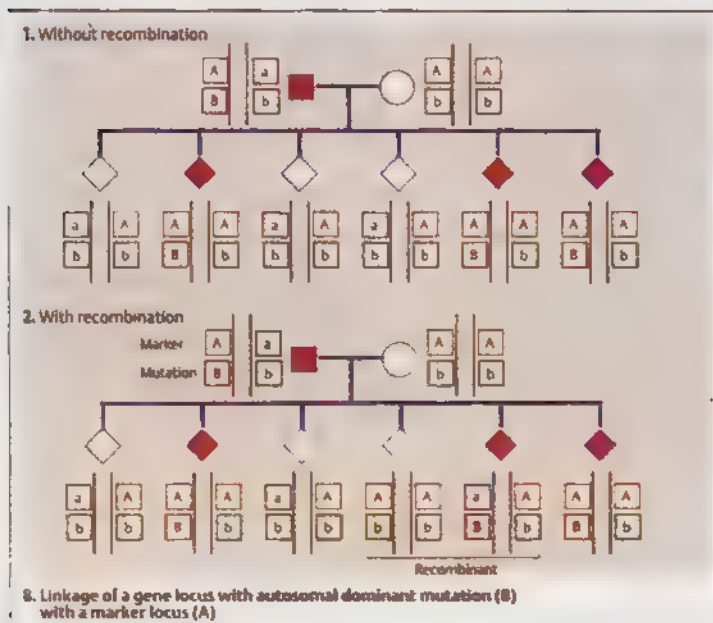


Crossing-over and recombination during meiosis

يوضح الشكل حدوث التأشب خلال التعابر الذي يحدث أثناء الانقسام المتصف.



يوضح الشكل الارتباط بين موقع واسم A وموقع جيني بطفرة جسدية سائدة B.

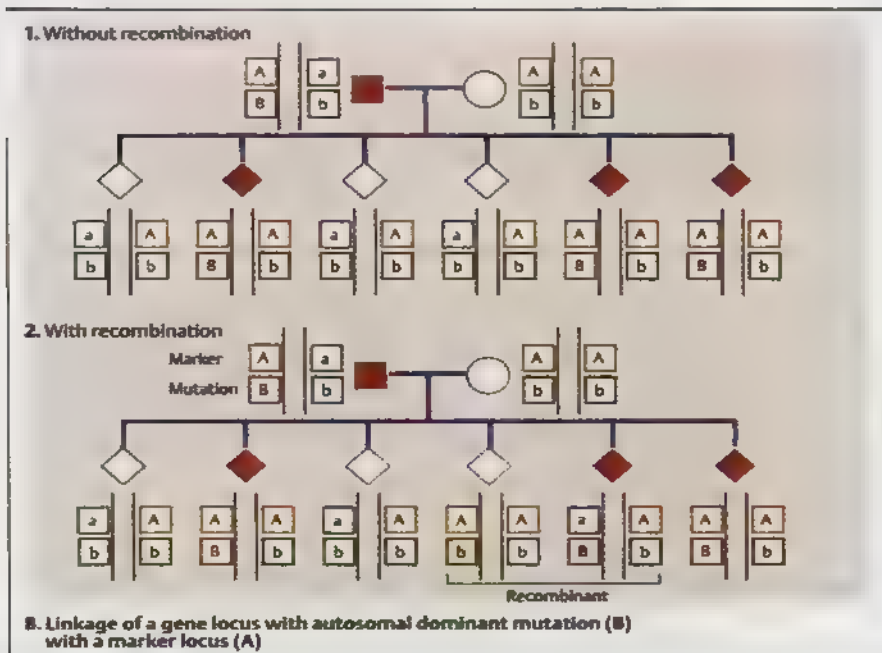


نلاحظ وجود الإصابة عند الأب وثلاثة من أولاده (يحملون الجين السائد B) وقد ورث كل من الأولاد الثلاثة الموقع الواسم A من والدهم أما الأولاد السليمون الحاملون للأليل b السليم فقد ورثوا الأليل الواسم a).

ونستنتج أن وجود هذا الأليل الواسم a يدل على غياب الطفرة السائدة (لا تأشب).

كما يتضح من الشكل الثاني فإن حدوث التأشب أدى إلى إلغاء الارتباط وبالتالي فإن وجود الأليل a الواسم لم يعد يعني بالضرورة غياب الطفرة السائدة، وبالتالي يظهر المرض.

إن عزل أو تمييز Segregation الجينات المرتبطة مهم جداً في الوراثة الطبية لأنه يمكن من تحديد وجود أو غياب الطفرة المسببة للمرض بشكل غير مباشر.



## التحليل العازل للواسمات الوراثية Segregation Analysis

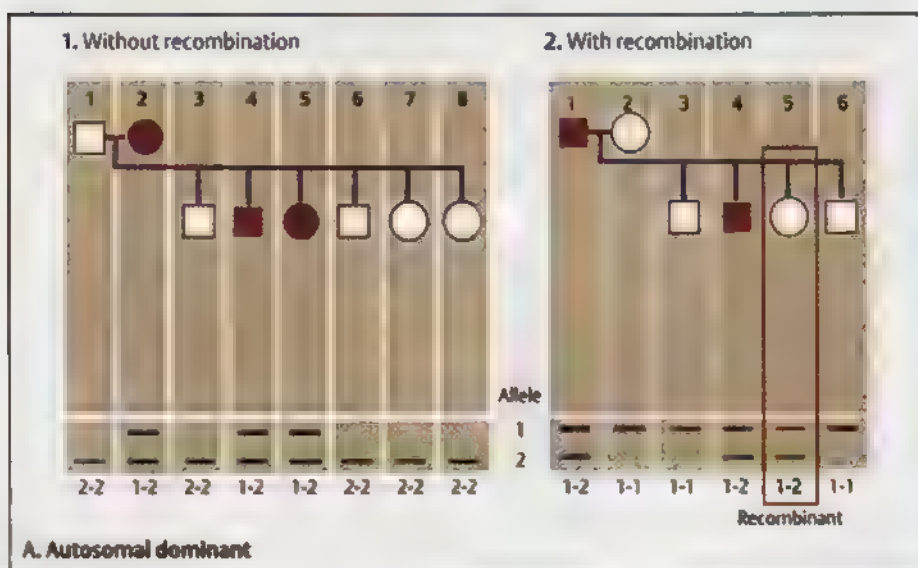
يمكن للتغيرات الفردية في تسلسل قواعد الدنا أن تستخدم كواسمات وراثية للحصول على معلومات غير مباشرة حول وجود أو غياب الطفرة في موقع شديد الارتباط.

وهذا ما يدعى بالتحليل العازل الذي يمكننا من دراسة موقع المرض Disease Locus المرتبط مع الواسمات الوراثية حتى ولو لم نجد الجين الطافر.

يمكننا باستخدام الارتباط المعروف بين واسم الدنا وموقع المرض الحصول على معلومات شديدة الأهمية بخصوص توقع حدوث المرض الوراثي وذلك مهما كان نموذج الوراثة (وحيدة الجين).

### الوراثة الجسدية السائدة

يلاحظ في الشكل شجرتا عائلة لمرض موروث بدون ثم مع تأشب كما يلاحظ في أسفل الشكل نتائج تحليل بقعة ساوذن للتمييز بين الألائل 1 و2.



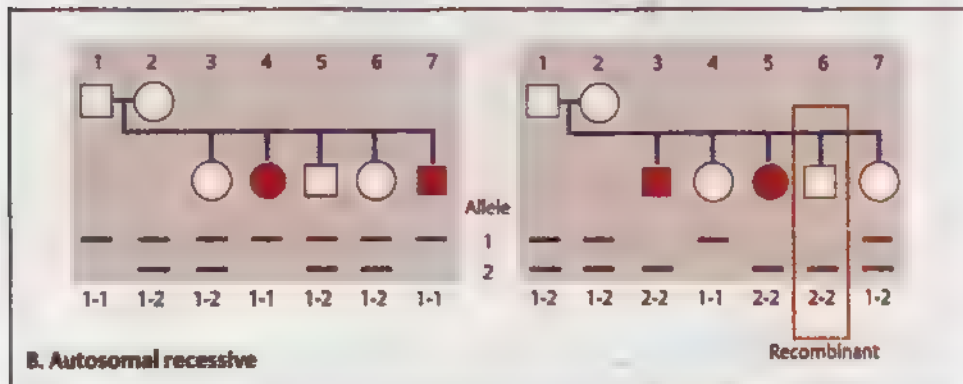
في العائلة الأولى يلاحظ أن المرض أصاب الأم واثنين من أطفالها. كما نلاحظ أن الأم مختلفة الزيجوت لكلا واسمي الدنا 2-1 في حين يكون الأب متماثل الزيجوت للأليل 2. يحمل الأفراد المصابون الأليل 1/1 في حين لا يحمله السليمون ويعني ذلك أن الأليل 1/1 يحمل الطفرة السائدة.

في العائلة الثانية حصل التأشب في أحد الأفراد (5).

يؤدي شيوع التأشب إلى توقعات خاطئة. ولهذا السبب يستخدم عادة واسم شديد الارتباط ونادر التأشب.

### الوراثة الجسدية المتنحية

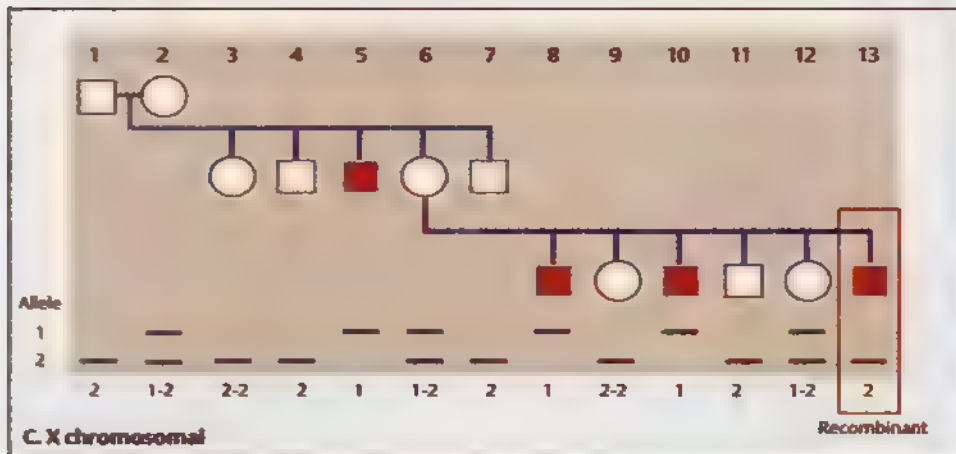
يلاحظ أن الفردين المصابين في النسل (4 و 7) في العائلة الأولى مصابان بالمرض ومتماثلتا الزيجوت للأليل 1/1 (ورثاه من كلا الأبوين). وهذا يعني أن الأليل 1/1 عند الأب والأم هو الذي يحمل الطفرة. أما الأفراد السليمون فقد ورثوا الأليل 2/2 من والدتهم والأليل 1/1 من والدهم. وبما أن الأليل 2/2 غير موجود عند الأشقاء المصابين فإنه لا يحمل الجين الشاذ. أما في العائلة الثانية فلا بد أن التأشب قد حدث لوجود فرد غير مصاب بالرغم من كونه متماثل الزيجوت للأليل 2/2.



### الوراثة المرتبطة بالجنس

تم إجراء التحليل العازل بالنسبة لموقع واسم مرتبط بمثل بالأليل 1 و 2. يلاحظ أن الذكور الثلاثة المصابين منتصفو الزيجوت للأليل /1/ مما يعني أن هذا الأليل هو الذي يمثل الجين الشاذ.

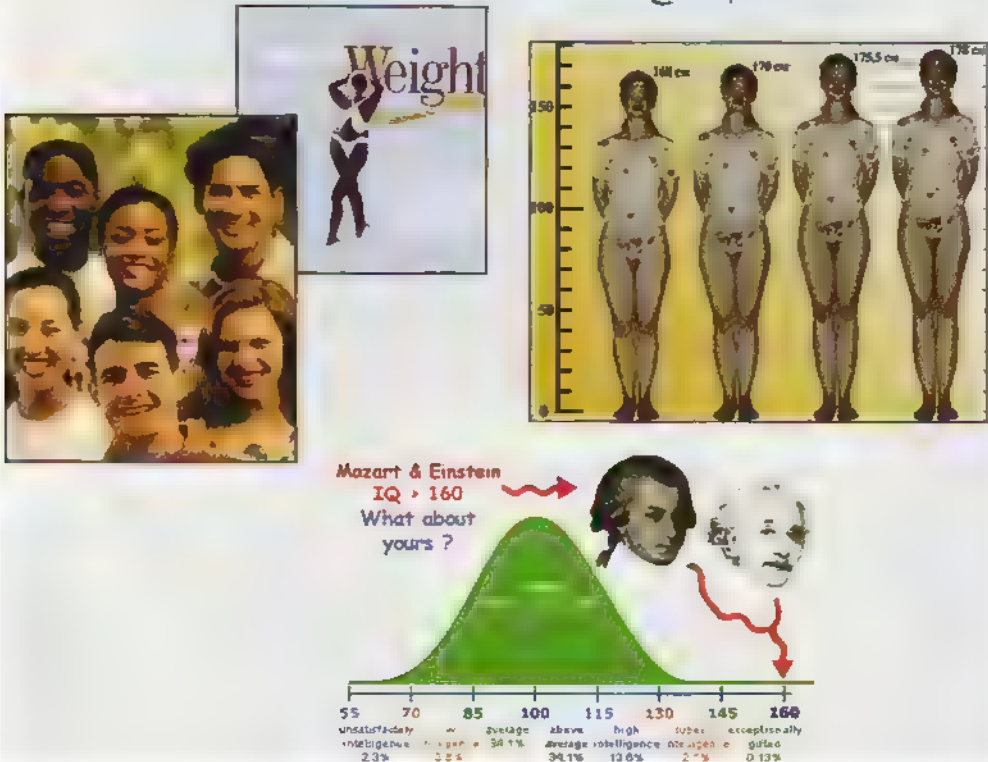
نلاحظ أن الذكور السليمين جميعهم منتصفو الزيجوت للأليل /2/. وكذلك الإناث (2 و 6) مختلفات الزيجوت (1 و 2) وبالتالي فهن ناقلات بشكل حتمي للجين الطافر لا بد أن التأشب قد حدث عند الفرد /13/ لأنه منتصف الزيجوت للأليل /2/ ولكنه مصاب.



## البحث السادس

# الاختلافات الكمية في السمات الوراثية

تتميز التغيرات أو الاختلافات الفردية عند أغلب الكائنات الحية بكونها كمية وليست كيفية. والأمثلة عديدة كالطول والوزن ولون الجلد ونماذج السلوك ومستوى الذكاء ومعدل الاستقلاب وضغط الدم..... الخ.

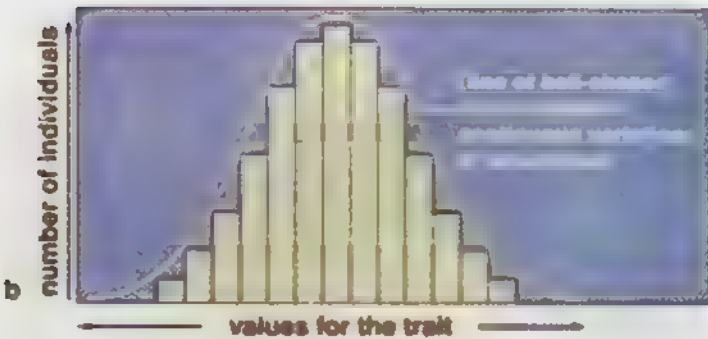




لا يمكن عزل هذه السمات ضمن مجموعات منفصلة قابلة للتمييز مثلما هو الحال في السمات وحيدة الجين الخاضعة لقوانين الوراثة المندلية.



Height



توزع السمات المختلفة يتجمع لتحتوي عوس دائماً عندما يتعلق الأمر بالأعداد الكبيرة للأفراد

ومن الأهمية بمكان أن يتم تحديد دور البيئة ودور الوراثة في كل سمة.

وبما أن ذلك غير ممكن على مستوى الأفراد فإنه يجب تحديد وتعريف السمات الكمية على مستوى الشعوب.

تدعى الحالة الوراثية الكامنة خلف هذه السمات المتغيرة بعديدة الجينات أو متعددة العوامل.

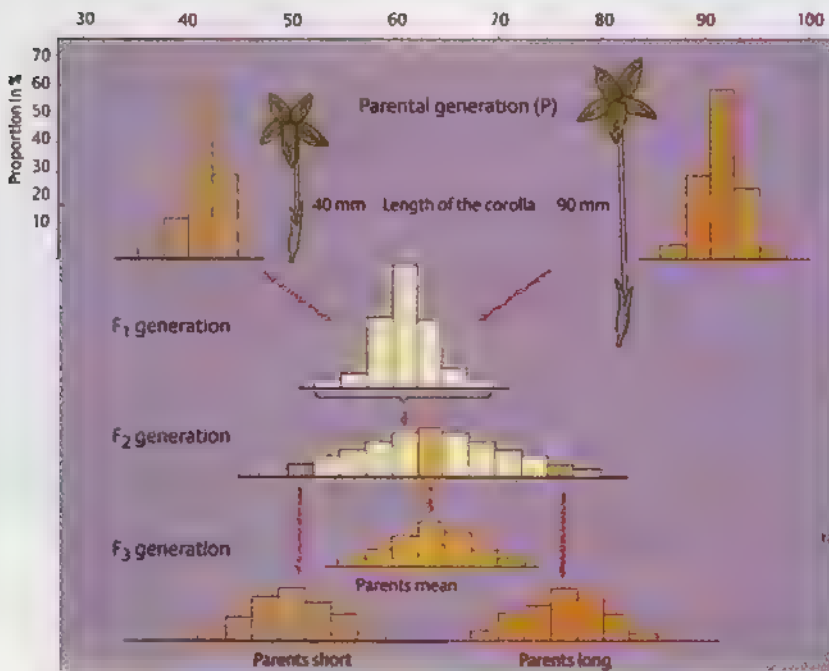
## سمة الطول

تمت دراسة هذه السمة في نبات التبغ طويل الأزهار

عندما يكون المعدل الوسطي لطول التويج في الجيل البدئي /40/ سم و /90/ سم فإن الجيل

الأول يتميز بتوزيع لقيم الطول

وفي الجيل الثاني امتد التوزيع أفقياً على كلا الجهتين نحو الطول والقصر.



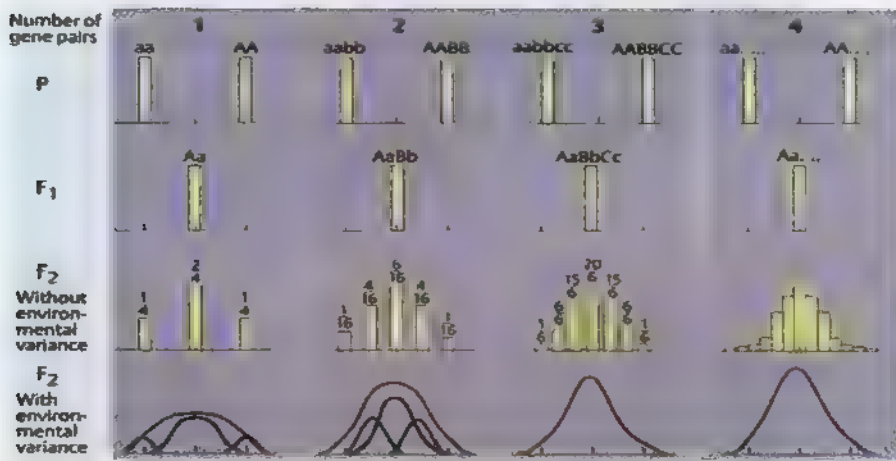
A. Length of the flower of *Nicotiana longiflora* after a cross between different types of parental plants

وعندما أخذت عينات من الجيل الثاني بحيث تم اختيارها من النوع الطويل والمتوسط والقصر وتم تهجينها ظهر لدينا جيل ثالث يشابه في توزيع قيم الطول الجيل الثاني بغض النظر عن الاختلاف في الطول بين العينات المختارة.

يمكن تفسير ذلك بالاختلاف في توزيع الجينات التي تسهم في تغيير السمة.

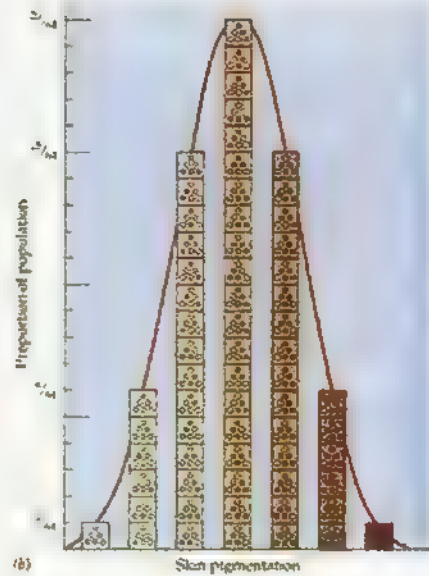
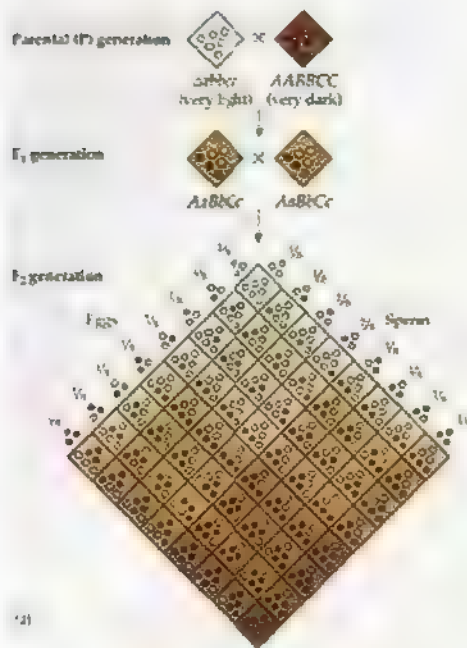
## دراسة التوزع بحسب اختلاف أعداد المواقع الجينية المسؤولة عن السمة

في العمود الأول من الشكل التوضيحي يمكن تحديد السمة المتغيرة الناتجة عن أليلين لموقع جيني واحد وذلك بملاحظة الاختلاف بين نموذجين من تماثل الزيجوت  $aa$  و  $AA$ . وكلما زاد عدد المواقع المسؤولة عن النمط الشكلي، زاد الانحراف نحو الوسط، وذلك في الجيل الأول. وفي الجيل الثاني يعود التوزع لمعدلات السمة للانتشار. ولا يعود من الممكن أن يمثل النمط الشكلي بنمط جيني معروف.

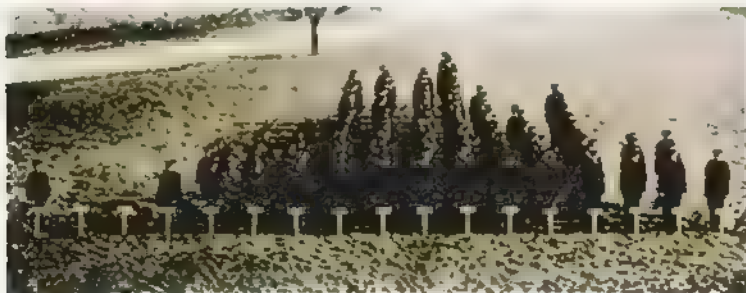


B. Distribution of frequency in the  $F_2$  generation with a different number of gene loci

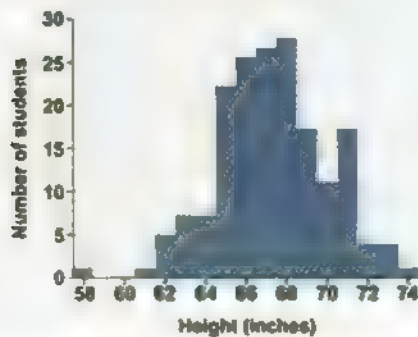
كلما زاد عدد هذه المواقع الجينية أصبح التوزع الأملس أكثر وضوحاً حتى إنه يمكن ملاحظة التوزع الأملس اعتباراً من ثلاثة مواقع لينطبق على منحنى غوسيان **Gaussian Curve** وهو منحنى التوزع الطبيعي للسّمات المختلفة عند الناس عامة.



A "living histogram"—distribution of height in a college class



Normal distribution = bell curve

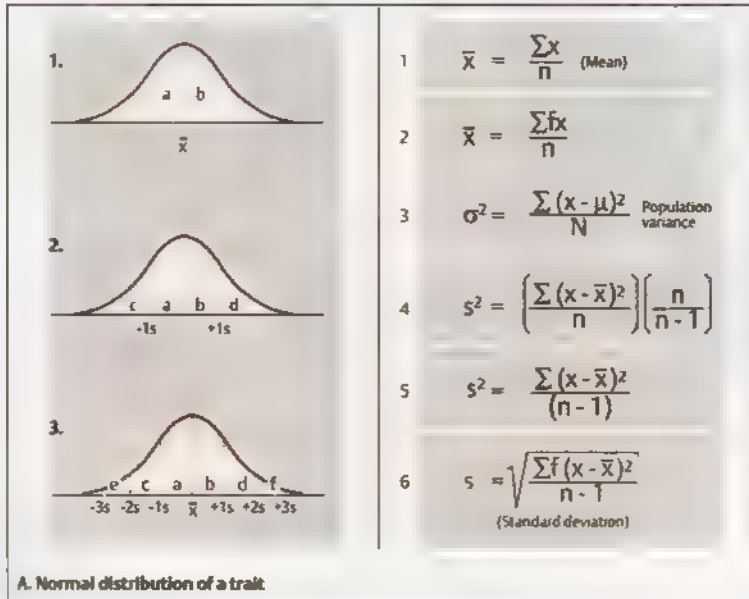


## البحث السابع

# التوزيع الطبيعي ونموذج العتبة عديدة الجينات

### التوزيع الطبيعي لسمة كمية

إذا أنشأنا خطأً بيانياً لدراسة عينة كبيرة من الناس وأنزلنا المعلومات الكمية على خط السينات وأعداد الأفراد على خط العينات فإن التوزيع الناتج سيأخذ خطأً منحنياً على شكل الجرس يدعى بمنحنى غوسيان.

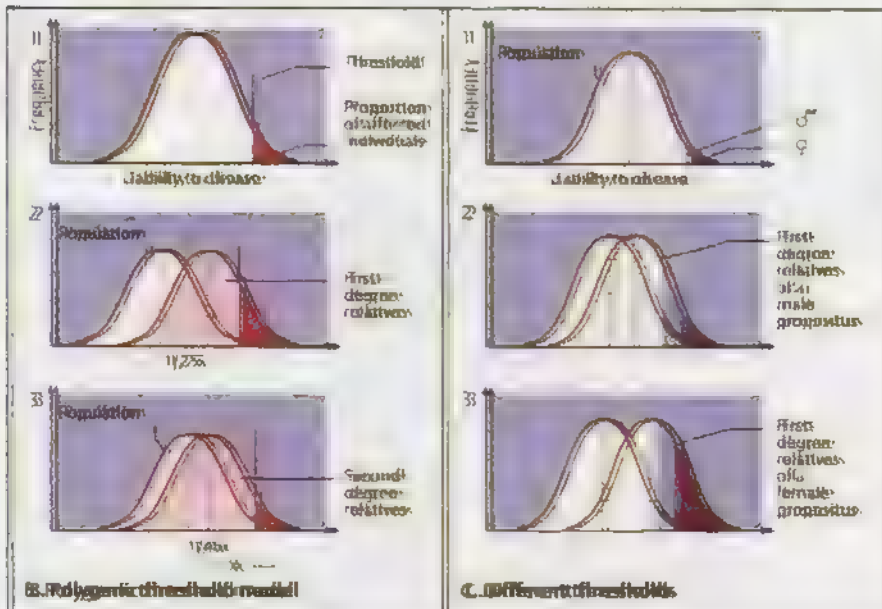


يمثل متوسط خطأ منصفاً عمودياً ينتهي عند أعلى نقطة في المنحنى بحيث يقسمه قسمين متماثلين.

وعلى جانبي الخط المتوسط يمكن تقسيم التوزع حسب نظام الانحرافات المعيارية Standard Deviation التي تتراوح حدودها الطبيعية بين  $2+$  و  $2-$  انحراف معياري وتُعد القيم التي تقع خارج حدود هذين المعيارين قيماً غير طبيعية (مرضية) وينطبق ذلك على كل السمات الكمية كالطول وضغط الدم... الخ.

### نموذج العتبة عديدة الجينات Polygenic Threshold

يفترض أن بعض الصفات دائمة التغير تشكل قابلية لحدوث المرض ولذلك افترض أنه إذا تجاوزت هذه القابلية أو الاستعداد عتبة معينة ظهر المرض وذلك كما هو الحال في الشكل التوضيحي بالنسبة لحالة شفة الأرنب وشق شراع الحنك.



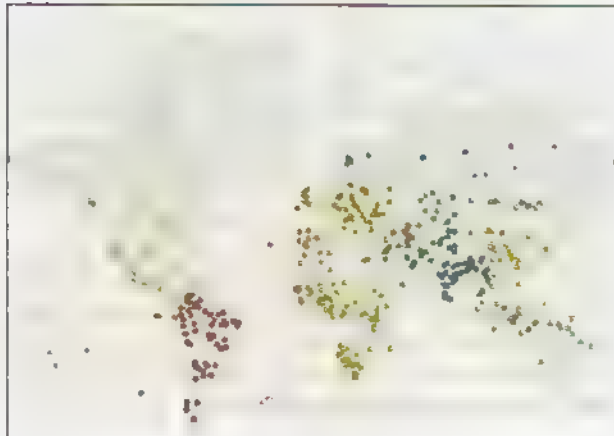
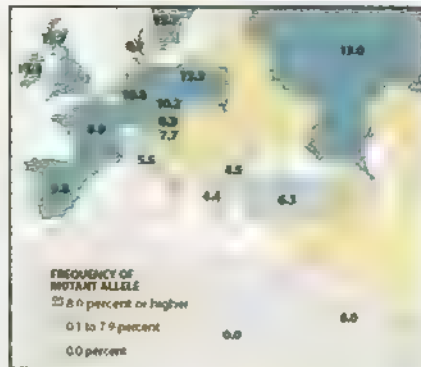
واستناداً لنموذج العتبة فإن الناس تختلف فيما بينها من حيث درجة الاستعداد لحدوث المرض.

إن الميل لظهور المرض في نسل الأفراد المصابين (قاربة درجة أولى أو ثانية) يجعلهم أقرب إلى العتبة من الأبعد من عامة الناس.

## البحث الثامن

# توزع الجينات عند الناس

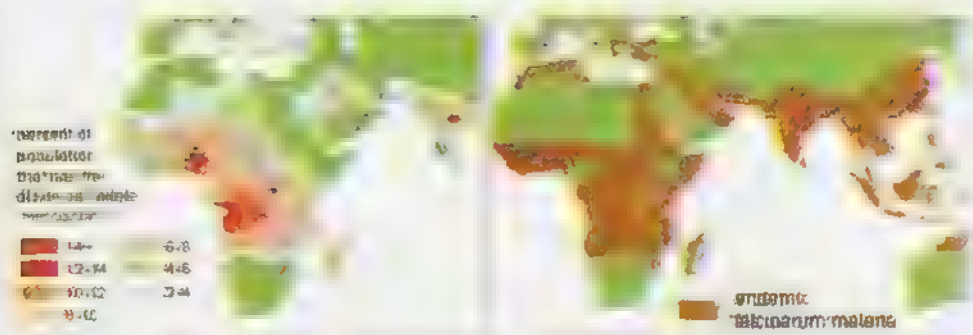
يتميز كل شعب بتوزع خاص لجيناته أي بشيوع الألائل على المواقع الجينية الذي يختلف من شعب لآخر.



معدلات شيوع مختلفة لأليل واحد في الشعوب المختلفة

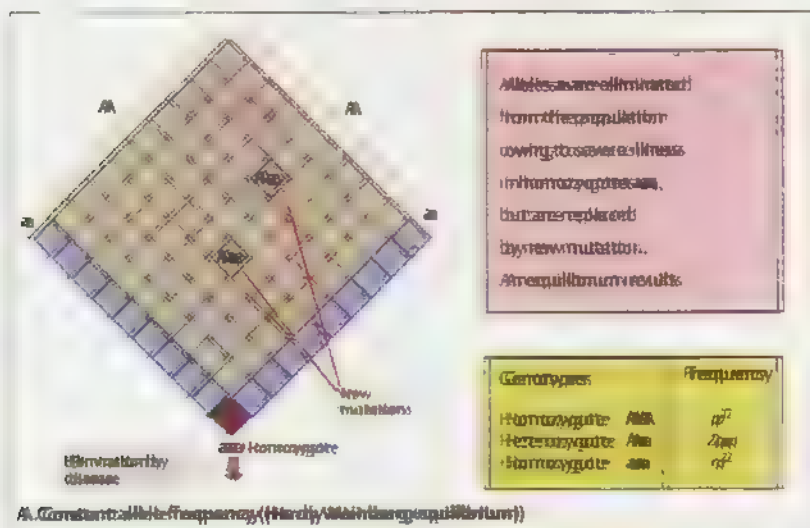


وتهتم وراثـة الشعوب بنماذج توزع الألائل والعوامل التي تحافظ على شيوعها أو تؤدي إلى تغيره.



بمناطق المناطق التي يشيع منها فقر الدم المنجلي وداء الملاريا وذلك لأن حامل سمة الداء المنجلي مقاوم لمرض الملاريا

يتوقع المرء أن أليلاً ضاراً معيناً يسبب المرض عند الأفراد لا بد وأن يختفي عاجلاً أو آجلاً، ولكن الحقيقة غير ذلك، إذ يعتمد شيوع أليل ما لدى شعب ما على توزع الأنماط الجينية في نسل الأنماط الجينية الأبوية المختلفة.



معادلة هاردي - واينبرغ تفسر تواتر نوات شيوع الأليل في مجتمع ما

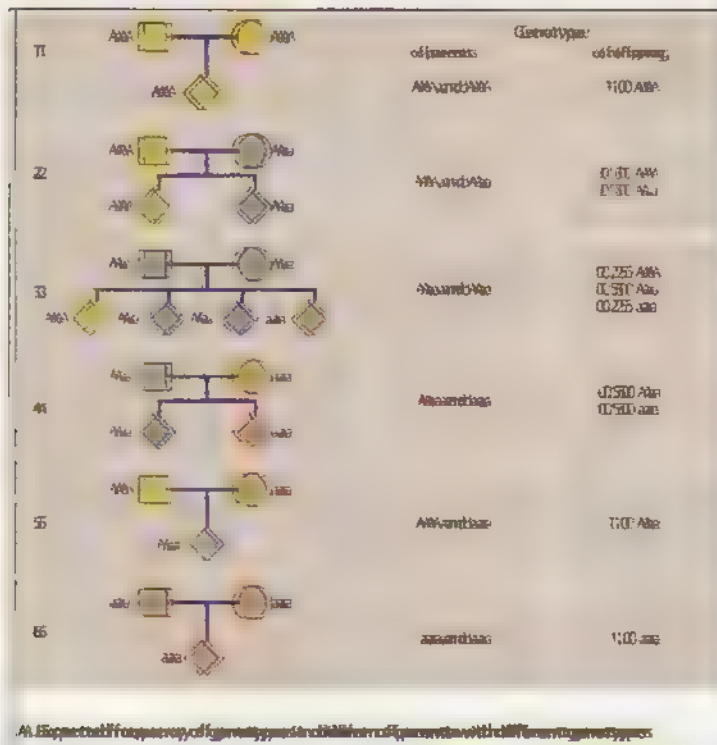
## الشيوع المتوقع للأنماط الجينية في النسل

يظهر في الشكل عدة أمثلة تخص أليلاً سائداً A وآخر متنحيًا a.

ومن المعروف أنه لدينا ستة احتمالات تخضع للقوانين المنديلية من حيث توزع الأنماط الجينية في النسل.

إذا كان أحد الأبوين متمثل الزيجوت والآخر مختلف الزيجوت كما هو الحال في المشاركات رقم 2 و 4 فإن توزع الأنماط الجينية في النسل سيكون AA %50 و Aa %50.

إذا كان كلا الأبوين مختلف الزيجوت كما في المشاركة رقم 3/ ظهرت لدينا ثلاثة أنواع من الأنماط الجينية في النسل بنسب AA %25 و Aa %50 و aa %25 أما بالنسبة لمشاركات رقم 1 و 5 و 6 فإن النسل يحوي نمطاً جينياً واحداً.



## شيوخ الأليل

تهتم وراثة الشعوب بشيوخ الأنماط المختلفة في كل شعب.

يعرف شيوخ أليل (أو شيوخ الجين) بأنه التواتر الذي يتواجد فيه الأليل على موقع جيني معين في شعب معين.

إن فكرة شيوخ الأليل تخص حتماً تواتره عند الناس ولا تخص إطلاقاً تواتر الأنماط الجينية الفردية ( زمر الدم مثل بسيط).

إذا أخذنا مثلاً موقعاً يحمل أليلين A و a نلاحظ أن الأنماط الجينية الوحيدة الممكنة هي: AA و Aa و aa.

يجب أن يعادل شيوخ الأليلين معاً 100%.

(حيث p تمثل تواتر A و q تمثل تواتر a).

إذا كان الأليلان Aa متماثلين التواتر (كل منهما 0.5) فإن ذلك يعني أن  $p=0.5$  وأن  $q=0.5$  أي أن  $p+q=1$ .

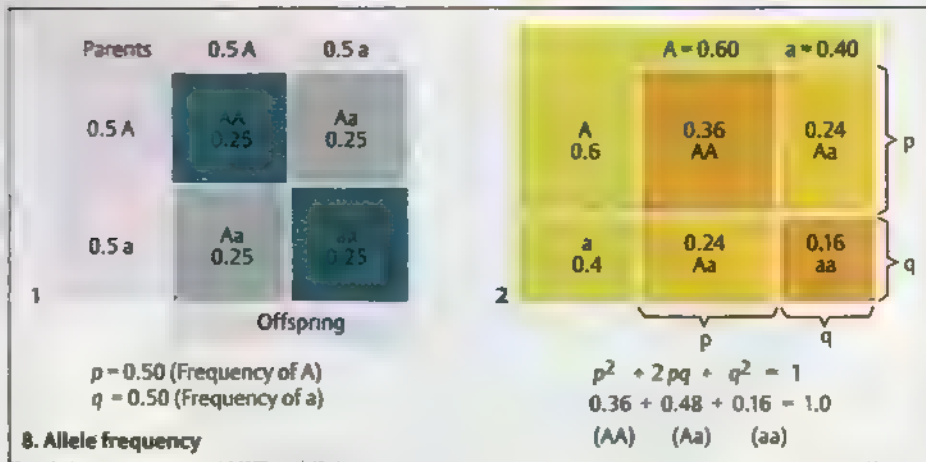
يتبع التوزع لهذين الأليلين في شعب ما المعادلة البسيطة  $(p+q)^2=1$  وبالتالي يصبح توزع الأنماط الجينية عند هذا الشعب موافقاً لـ  $p^2+2pq+q^2=1.0$  حيث:

$p^2$ : تمثل شيوخ النمط الجيني AA.

$2pq$ : تمثل شيوخ متخالفي الزيجوت Aa.

$q^2$ : تمثل شيوخ متماثلين الزيجوت aa.

إن معرفة شيوخ أليل ما تمكنا من تحديد النمط الجيني في المجتمع.

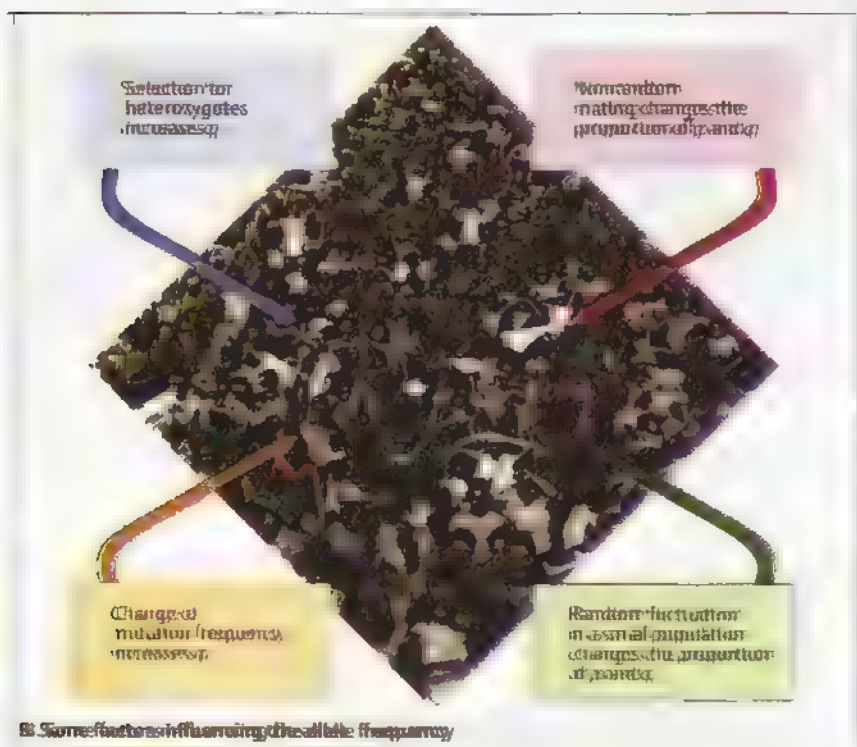


على سبيل المثال إذا كان الشيوع  $p$  للأليل A هو 0.6 (60%) فإن شيوع  $q$  للأليل  $a$  سيكون 0.4 (40%).

وهكذا يصبح شيوع النمط الجيني AA 0.36 وشيوع Aa  $2 \times 0.24 = 0.48$  وشيوع aa 0.16.

وبالعكس فإننا إذا عرفنا شيوع النمط الجيني في المجتمع تمكنا من تحديد شيوع الأليل. إذا كنا نعرف فقط شيوع متماثلي الزيجوت aa (حين تعبر مثلاً عن مرض جسدي متسحي) عندها  $q^2$  تمثل تواتر المرض.

وحيث إن  $p = 1 - q$  فإنه يمكن تحديد شيوع متخالفي الزيجوت  $2pq$  ومتماثلي الزيجوت الطبيعيين  $p^2$ .

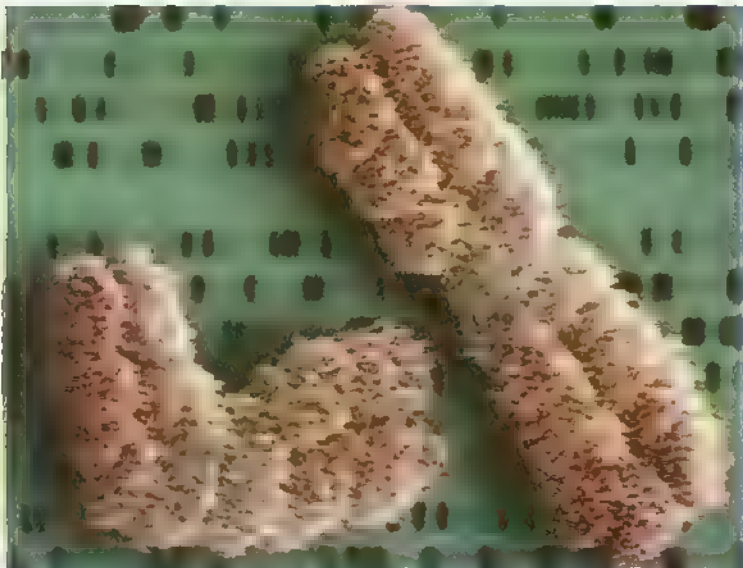


بعض العوامل التي تؤثر على تنوع الأليل في مجتمع ما

## الباب الرابع

الصبغيات

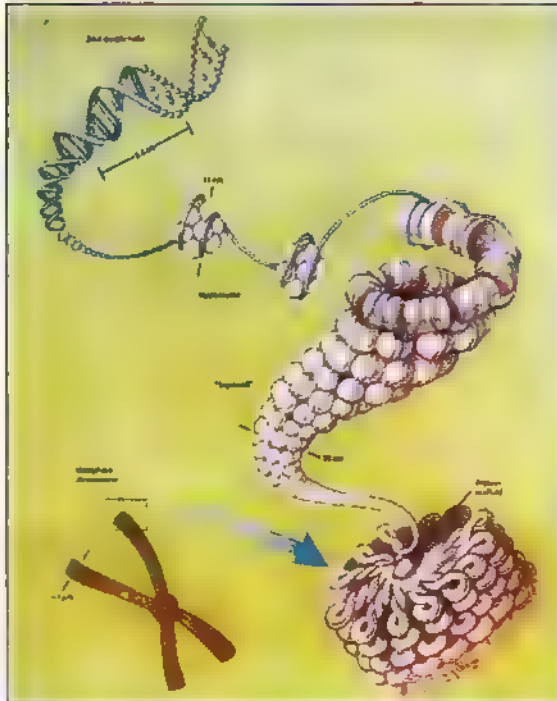
**Chromosomes**



## البحث الأول

# النوكليوزومات Nucleosomes

يعادل طول مجسم خيط  $\lambda$  الذي يشكل المجموعة الفردانية Haploid complement  
لصبغيات خلية واحدة في مرحلة الانقسام :  $1/$  متر.

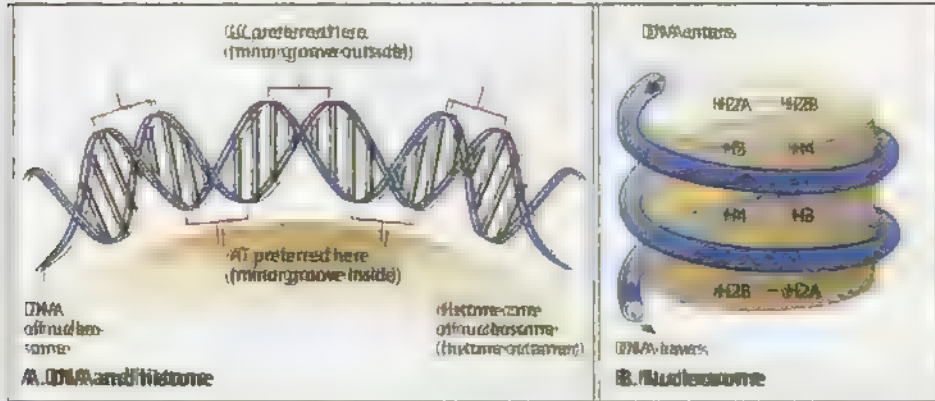


ويقتصر هذا الطول كثيراً في المرحلة  
المتوسطة من الانقسام الخلوي  
(الميتافيز Metaphase) ليصبح  
حوالي  $115/$  ميكرومتر.

ويعني ذلك أن خيط الدنا يجب أن  
يلف بطريقة تجعله أقصر بمقدار  
 $10/$  آلاف مرة.

تحدث هذه العملية في إطار  
النوكليوزومات التي تتألف من  
الدنا والهستونات.

تشكل الهستونات من بروتينات ذات محتوى عالٍ من الحموض الأمينية إيجابية الشحنة تمكنها من الارتباط بشدة بملزون الدنا المضاعف سالب الشحنة. وقد تمت المحافظة على هذه التركيبة من الهستونات بشكل كبير أثناء التطور.



## النوكليوزوم

وهو تحت وحدة أساس من الدنا والهستونات ضمن الصبغيات في مرحلة الراحة (الكروماتين). ويتوضح تركيب النوكليوزوم في الشكل أعلاه.

## الكروماتين

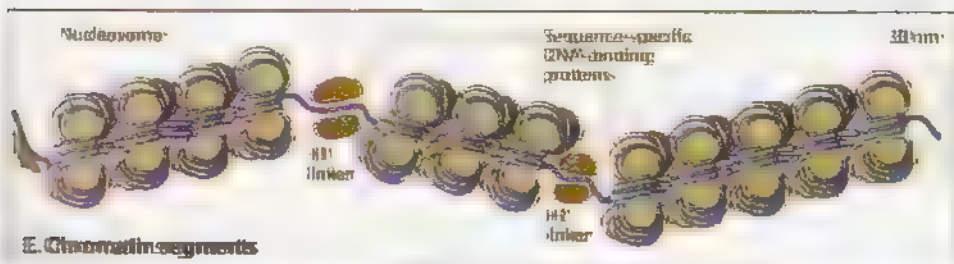
ويظهر ضمن النواة على شكل ألياف مختلفة الكثافة تأخذ شكلاً شبكياً غير متجانس





### قطع الكروماتين

يتألف الكروماتين من قطع تحوي النوكليزومات المتكدسة مع بعضها بدرجات مختلفة ويتميز خيط الدنا الذي يلف النوكليزومات بالانشاط.



## البحث الثاني

# خيط الدنا في الصبغيات

تتألف **الصبغيات** من خيط الدنا مع بروتيناته.

ويتألف **الكروماتين** من الصبغيات في مرحلة الراحة.

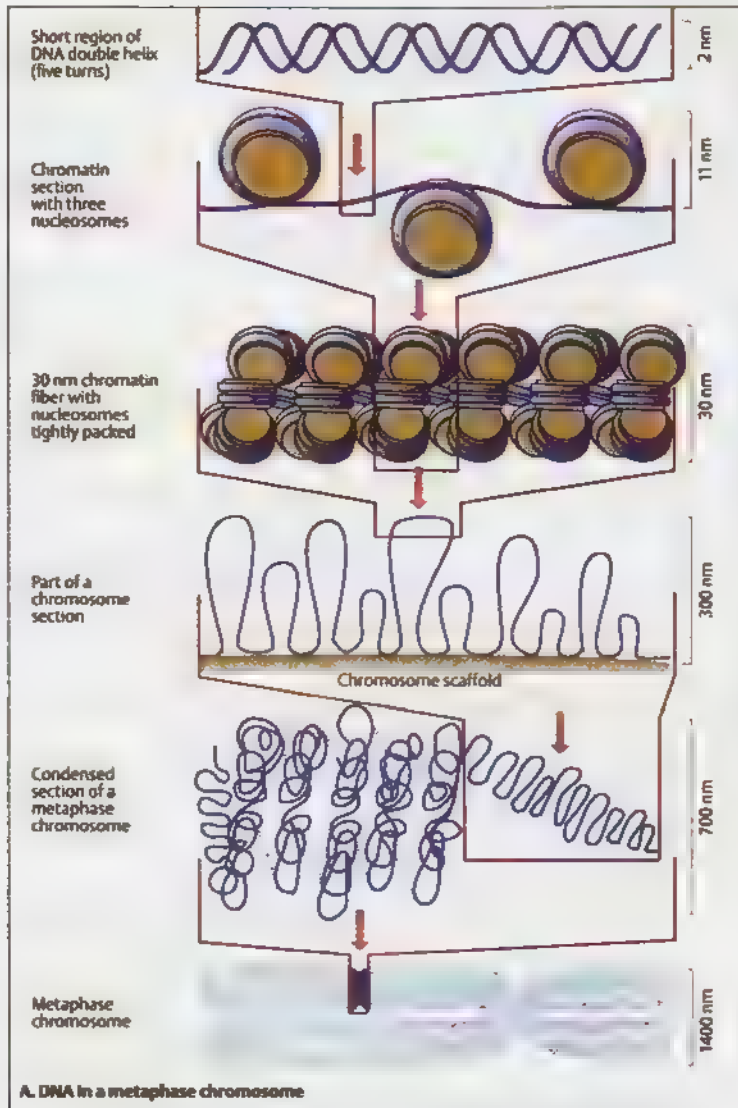
ولا تشاهد الصبغيات بتركيباتها الفردية إلا في مرحلة الانقسام.

يتألف مجمل الجينوم الفردي عند الإنسان من  $(3) \times (10)$  9 زوج قاعدة تتواجد في 22 صبغياً جسدياً Autosome وصبغين جنسين Sex Chromosomes وهما X وY.

## الدنا في صبغيات الميتافيز

أصبحنا نعلم أن الجين هو سلسلة من النوكليوتيدات تخدم كوحدة وظيفية لتشكيل جزيء الرنا المتمم (وحدة الإملاء).

أما الصبغي فهو عبارة عن جزيء دنا طويل جداً يحوي سلسلة من الجينات، ينطوي على نفسه ويلتف بطريقة معقدة جداً ولكنه يحافظ على تركيبته الفراغية بفضل النوكليوزومات.

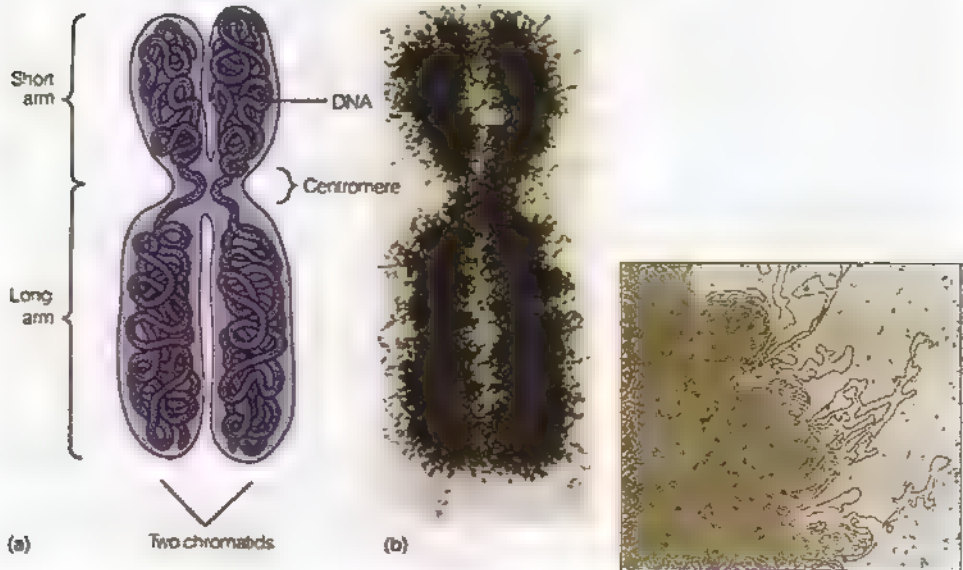


ويظهر الشكل المراحل المختلفة من هذا الالتفاف لغاية تشكل صبغي الميتافيز الذي يتألف من زوج من الكروماتيدات (الكروماتيدات الأخوات Sister Chromatids).  
 تشكل إحداهن نتاج انتساخ أو تضاعف الدنا في مرحلة التصنيع S phase.  
 من المعروف أنه لا يحدث إملاء ولا تصنيع للرنا في هذه المرحلة.

## البحث الثالث

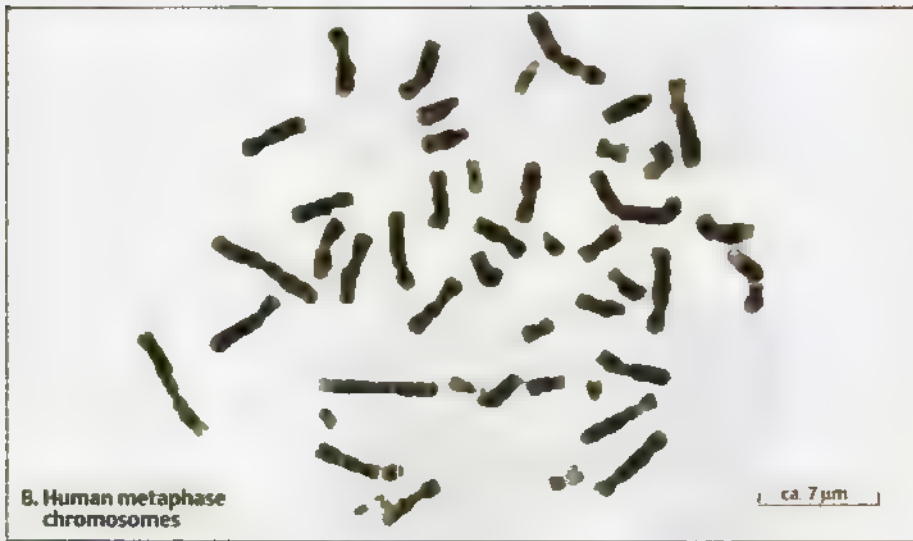
# صبغيات الميتافيز

لا يمكن تمييز الأشكال المنفردة للصبغيات أثناء مرحلة الراحة (الكروماتين) وإنما تتوضح أثناء الانقسام.



## صبغيات الإنسان تحت المجهر

تأخذ الصبغيات شكل **العصيت** تحت المجهر الضوئي بتكبير 1000 مرة أو أكثر. وتختلف عن بعضها بعضاً **بالطول و الحجم وموقع الاتصال** (القسيم المركزي Centromere) وترتيب مناطق الشرائط العرضانية (القائحة والغامقة اللون).



## أنواع صبغيات الميتافيز

وتصنف إلى أربعة نماذج بحسب موقع القسيم المركزي:

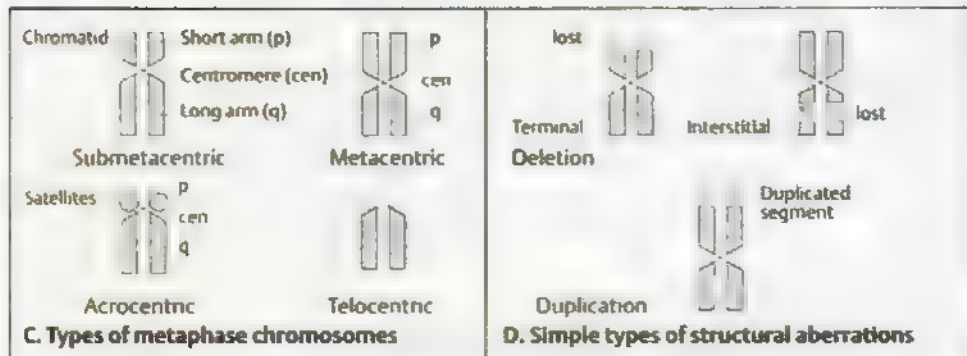
تحت متوسط المريكز Submetacentric

متوسط المريكز Metacentric

متطرف المريكز Acrocentric

انتهائي المريكز Telocentric

وتختلف أطوال الذراع القصير p والذراع الطويل q بحسب موقع هذا المريكز.



## البحث الرابع

---

# النمط الصبغي Karyotype

وهو ترتيب لمجمل الصبغيات على شكل أزواج.

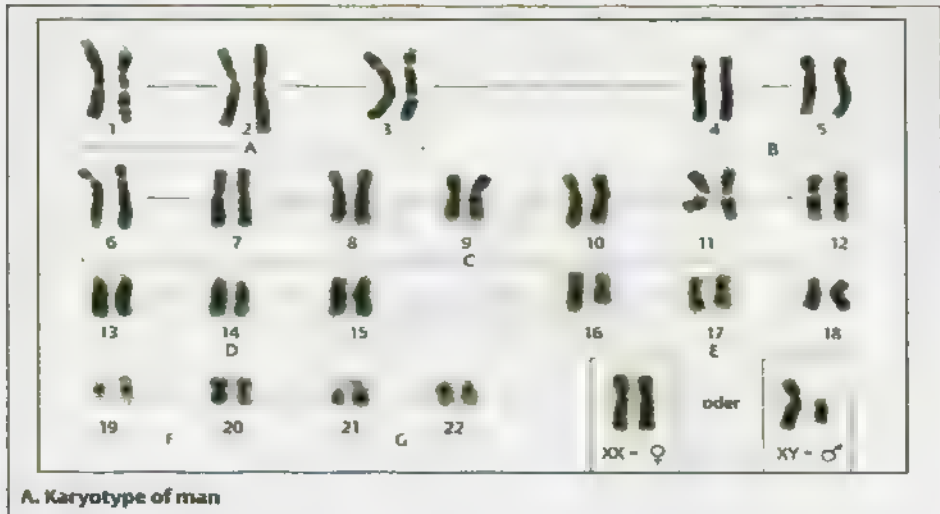
يكون أساس هذا الترتيب بحسب حجم الصبغي وموقع القسم المركزي وغطية الشرائط Banding Pattern الخاصة بكل صبغي.

لكل كائن من الكائنات الحية نمط صبغي خاص به.

## النمط الصبغي عند الإنسان

يتألف من 22 زوجاً من الصبغيات الجسدية بالإضافة إلى زوج من الصبغيات X عند الإناث أو صبغي X وصبغي Y عند الذكور لتصبح الصيغة على التوالي : **46,XX** و **46,XY**.

وتصنف الأزواج الصبغية الجسدية في سبع مجموعات (A ... G).



### تمييز صبغيات الميتافيز بطريقة الشرائط

يمكن عن طريق التحضير والصبغ تمييز شرائط داكنة وأخرى فاتحة بلون على صبغيات الميتافيز أو المرحلة السابقة لها (البرومييتافيز) وذلك تحت المجهر الضوئي. إن أهم طرق التحضير تعطينا نموذجين من الشرائط.

#### الشرائط G :

G-bands (باستخدام صبغة جيمزا Gimsa stain).

#### الشرائط R :

R-bands أي الشرائط المقلوبة Reverse bands.

وتفيد هذه الطرق في تمييز الصبغيات المتقاربة الطول أو الحجم عن بعضها بعضاً، كما تفيد في التقسيم الصبغي إلى تحت مناطق مرقمة.



يوضح الشكل المخططات التوضيحية المرقمة للصيفيات كافة عند الإنسان.



### تحديد النمط الصبغي

يتطلب الأمر بالطبع دراسة الخلايا في مرحلة الانقسام.

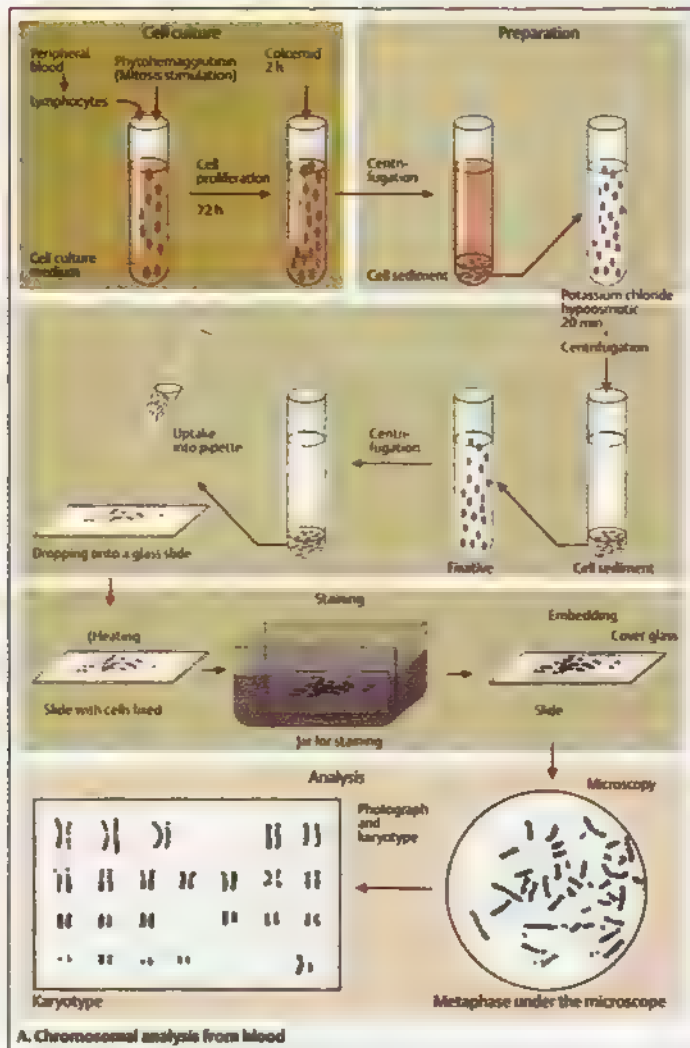
ويمكن بسهولة إتمام هذه الدراسة على خلايا **قبي العظم** لاحتوائها على أعداد كافية في مرحلة الانقسام.

ولكن هذه الطريقة لا تطبق عملياً إلا فيما ندر لصعوبة الحصول على بزالة النقي.

تعتمد الطريقة المعتادة لتحديد النمط الصبغي على زرع الخلايا في الزجاج **In vitro** و **كبر** حلا **الجسم المستعمل** هي **لمفويات** التي تؤخذ من الدم المحيطي.

وفي حالات أندر يمكن اللجوء إلى زرع **خلايا ليفية للحد** **Fibroblasts** ولكنها تأخذ زمناً أطول.

تؤخذ عينة من الدم الوريدي يضاف إليها مانع تخثر (هيبارين).  
تعزل اللمفاويات وتوضع في وسط الزرع وتنبه بمادة الفيتوهيماغلوتينين لكي يبدأ الانقسام والتكاثر.  
يتطلب ذلك /72/ ساعة ثم يتم إيقاف الانقسام في مرحلة الميتافيز بإضافة مادة من مشتقات الكولشيسين **Colchicine**.



تعزل الخلايا بالتفتيل ثم تثبت ويعاد تنفيلها ثم تمد على شريحة وتصبغ ثم توضع تحت المجهر وتؤخذ لها صورة.

ندرس عادة 10-15 خلية بشكل وسطي للحصول على أفضل النتائج.

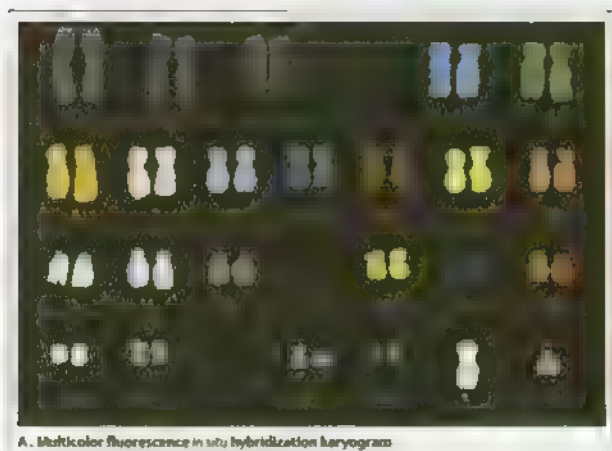
تؤخذ أفضل الصور وتقص صورة كل صبغي على حدة ثم تصنف. وتكون النتيجة النهائية

النمط الصبغي



تمييز صبغيات الميتافيز بطريقة

الفلورة FISH



النمط الصبغي بالطريقة الأحدث: فيش FISH

## الباب الخامس

### الشذوذات الصبغية

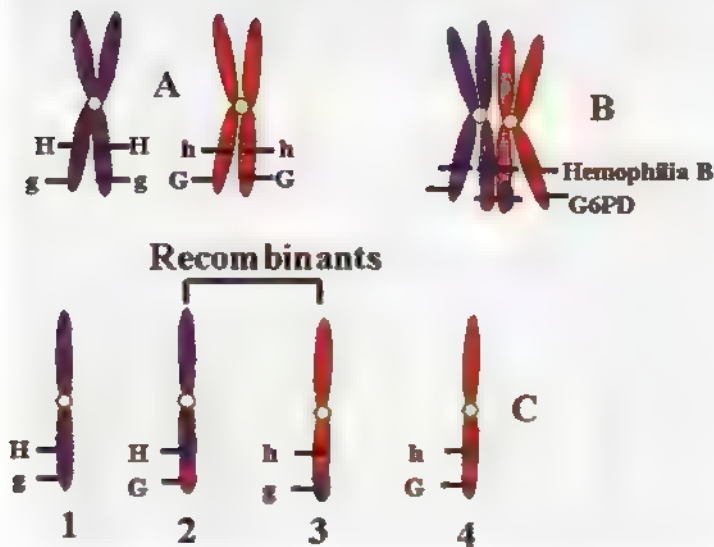
### Chromosomal Aberrations



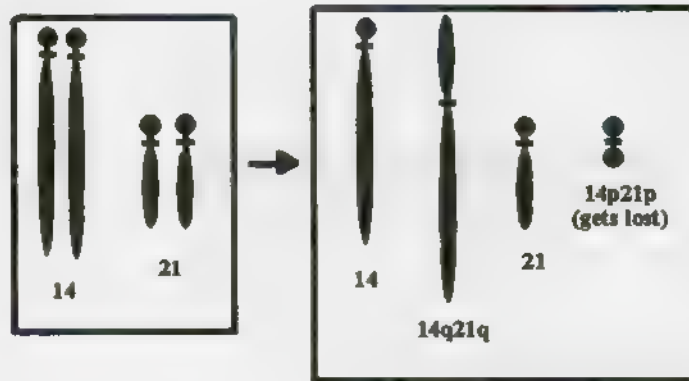
## البحث الأول

# الإزفاء Translocation

يعرف الإزفاء بأنه حدوث تبادل قطع بين صبغيات مختلفة.

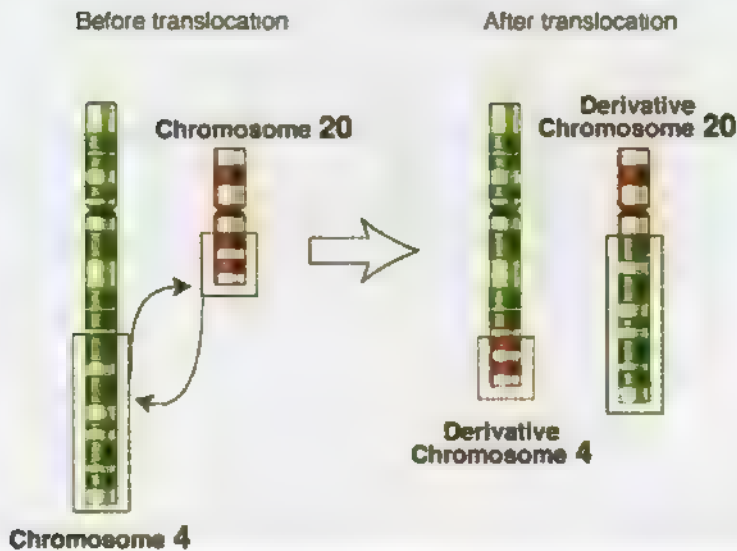


إذا حدث الإزفاء بين صبغيين مركزيهما انتهائي دعي بالإزفاء الروبرتسوني  
Robertsonian translocation.



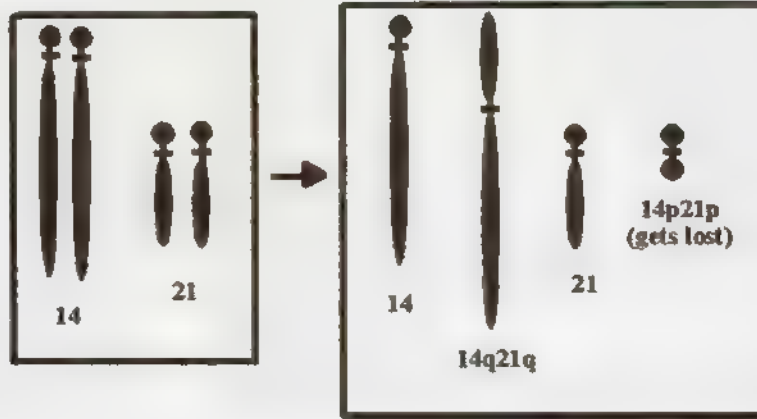
أما إذا حدث التبادل بالقطع بين صبغيين دعي بالإزفاء التبادلي Reciprocal Translocation. ومن الواضح أن الإزفاء الروبرتسوني يشمل صغياً بكامله في حين يشمل الإزفاء التبادلي قطعاً فقط.

ومن المهم في كل حالة إزفاء تحديد مناطق الانكسار.



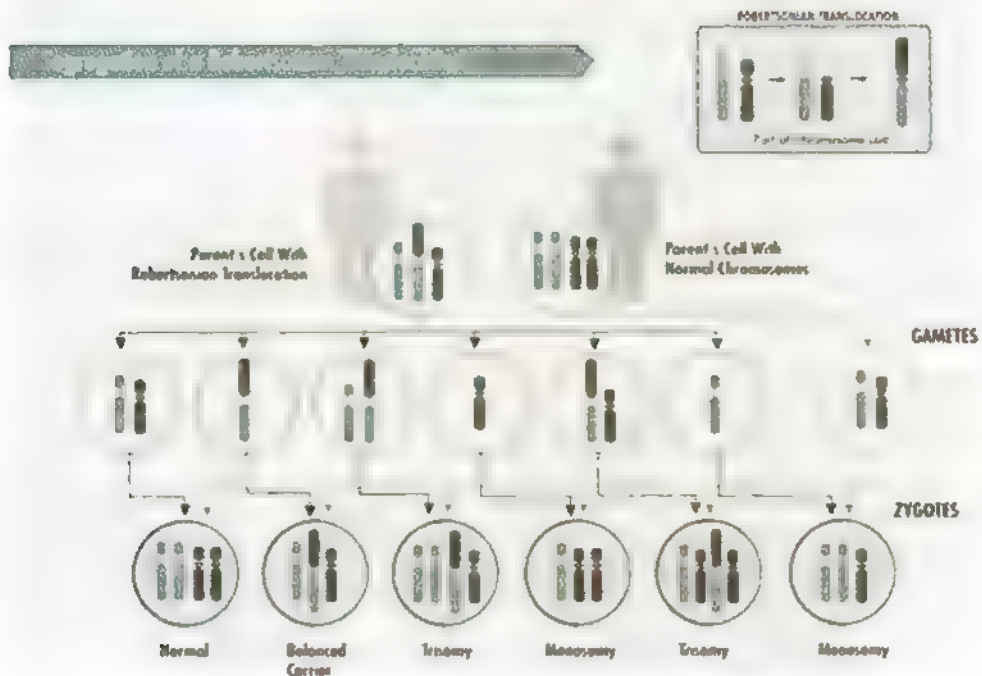
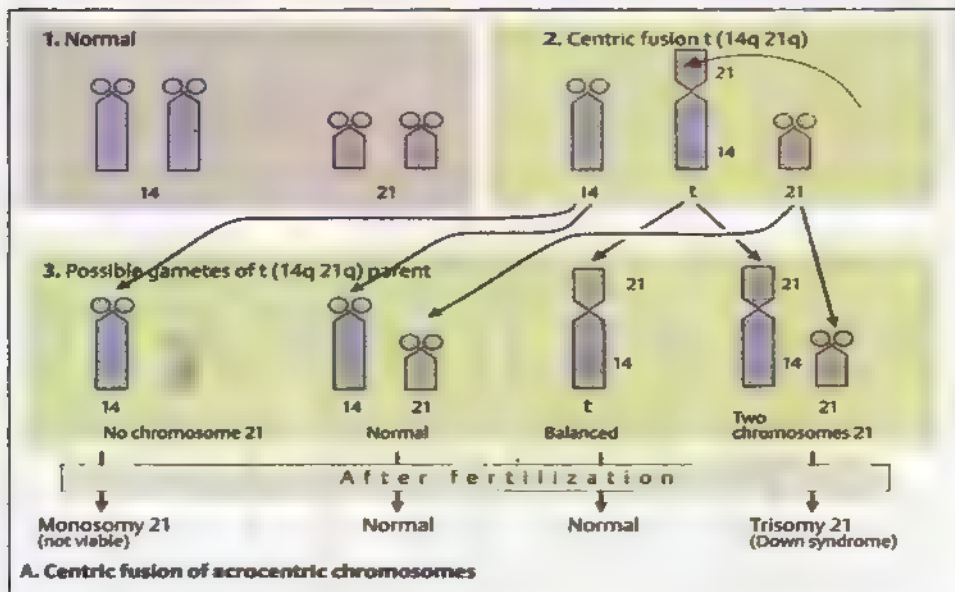
## الإزفاء الروبرتسوني

وأكثر ما يحدث بين الصبغيين 14 و 21 (بنسبة حالة لكل ألف ولادة).  
ونتيجة للإزفاء يظهر لدينا صبغي جديد (في الحقيقة صبيان) وتصبح الصيغة  $t(14q21q)$ .  
ومن المعروف أن فقدان الذراعين الصغيرين جداً لكلا الصبغيين لا يؤدي إلى أي نتيجة.



ونتيجة هذه الإزفاء فإن توزع الصبغيات في الأعراس سوف يضطرب مؤدياً إلى  
الاحتمالات التالية (قبل الإلقاح وبعده):

- صبغي 14 يبقى وحيداً ← (حالة مميتة).
- صبغي 14 مع صبغي 21 ← (حالة طبيعية).
- صبغي 14 ملتصق مع صبغي 21 ← (حالة إزفاء متوازن).
- صبغي 14 ملتصق مع صبغي 21، مع صبغي آخر ← (ثلاث صبغي)



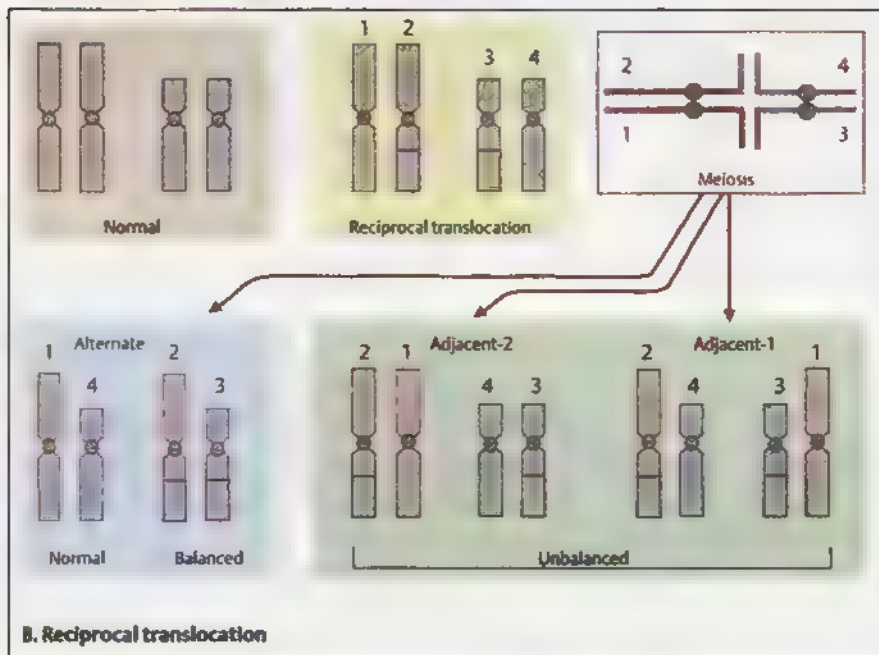


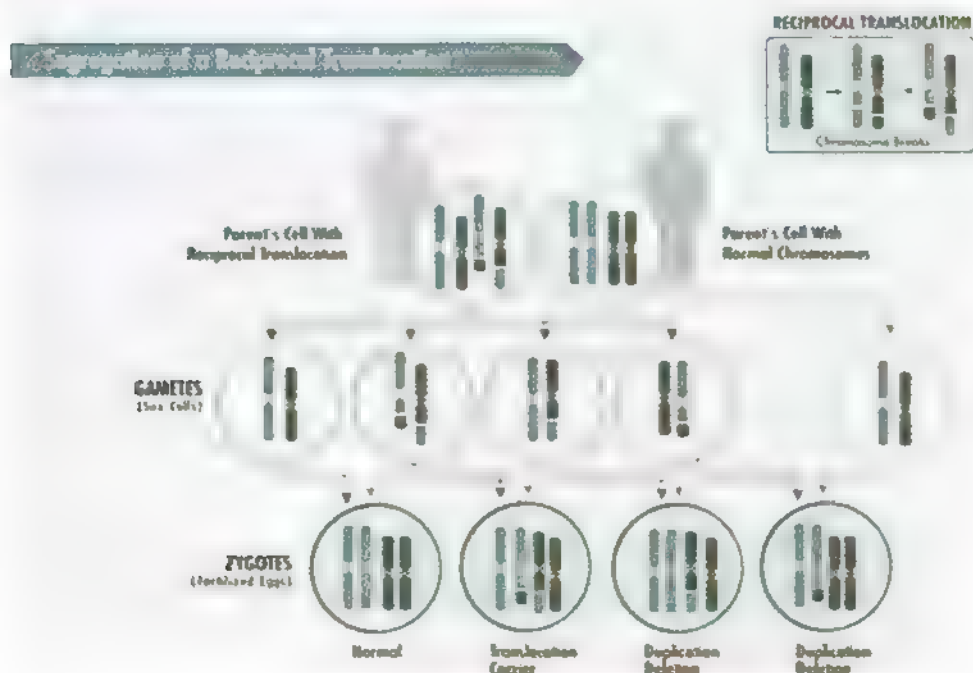
## الإزفاء التبادلي

بما أن تبادل القطع بين صبغين لا يؤدي إلى فقدان مادة صبغية فإن هذا التبادل لا يسبب شذوذاً في حالة التوازن.

ولكن الفرد الحمل لهذا الإزفاء المتوازن يمكن أن يعطي أعراساً غير متوازنة تؤدي بعد الإلقاح مع أعراس طبيعية إلى ظهور خلايا تحوي صبغة متوازنة وأخرى تحوي صبغة غير متوازنة.

يؤدي ذلك إلى ظهور شذوذات صبغية مختلفة في النسل.





## المختصرات المتفق عليها دولياً

فيما يلي أهم المختصرات الدولية للشذوذات الصبغية:

أنثى طبيعية لديها /46/ صبغياً منها صبغيان X.	46,XX
ذكر طبيعي لديه /46/ صبغياً منها صبغي X وصبغي Y.	46,XY
نمط صبغي لحالة فيها /47/ صبغياً منها صبغيان X وصبغي Y.	47,XXY
نمط صبغي لحالة فيها /47/ صبغياً لذكر لديه صبغي إضافي رقم /21/ (ثلاث الصبغي 21).	47,XY,+21
ذراع قصير الصبغي رقم /13/.	13p
ذراع طويل الصبغي رقم /13/.	13q
المنطقة 1، الشريطة 4، من الذراع الطويل للصبغي /13/.	13q14
تحت الشريطة 2 من 13q14.	13q14.2
خب (قصر) في الذراع الطويل للصبغي /2/.	2q-
خب في الصبغي /2/.	Del(2)
خب في الصبغي /2/ المنطقة 2، الشريطة 1 للذراع الطويل حتى نهايته.	Del(2q21-q13)
انقلاب الصبغي رقم /4/.	Inv(4)
انقلاب الصبغي /4/ (على طرفي القسم) من النقطة 4p11 إلى 4q21.	Inv(4) (p11q21)
تضاعف الصبغي /1/.	Dup(1)
تضاعف وانقلاب /1/.	Inv Dup(1)
صبغي خاتمي الشكل.	r(13)
صبغي نظير يخص الذراع الطويل الصبغي X.	i(Xq)

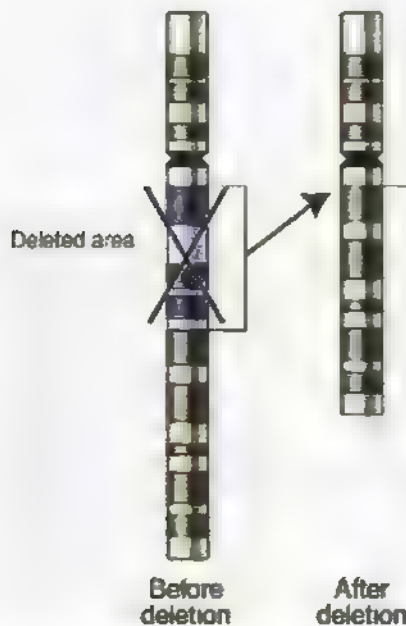
إزفاء تبادلي بين الصبغي 2/ والصبغي 5/.	t(2;5)
إزفاء تبادلي بين الصبغي 2/ والصبغي 5/ أدى إلى قصر الذراع الطويل للصبغي 2/ وتطاول الذراع الطويل للصبغي 5/.	t(2q-; 5q+)
صبغي مشتق من الصبغي 2/.	der(2)
إزفاء بالاندماج المركزي للذراع الطويل للصبغي 13/ والصبغي 14/ مؤدياً إلى صبغي واحد.	t(13q14q)
دمج ضمن الصبغي 5/.	Ins(5)
صبغي X فيه موقع هش على الذراع الطويل (منطقة 2، شريطة 7، تحت الشريطة 3).	Fra(X)(q27.3)

## البحث الثاني

# الشذوذات الصبغية التركيبية

## Structural Aberrations

يمكن تعريف الحذف **Deletion** على أنه فقد قطعة من صبغي ما.

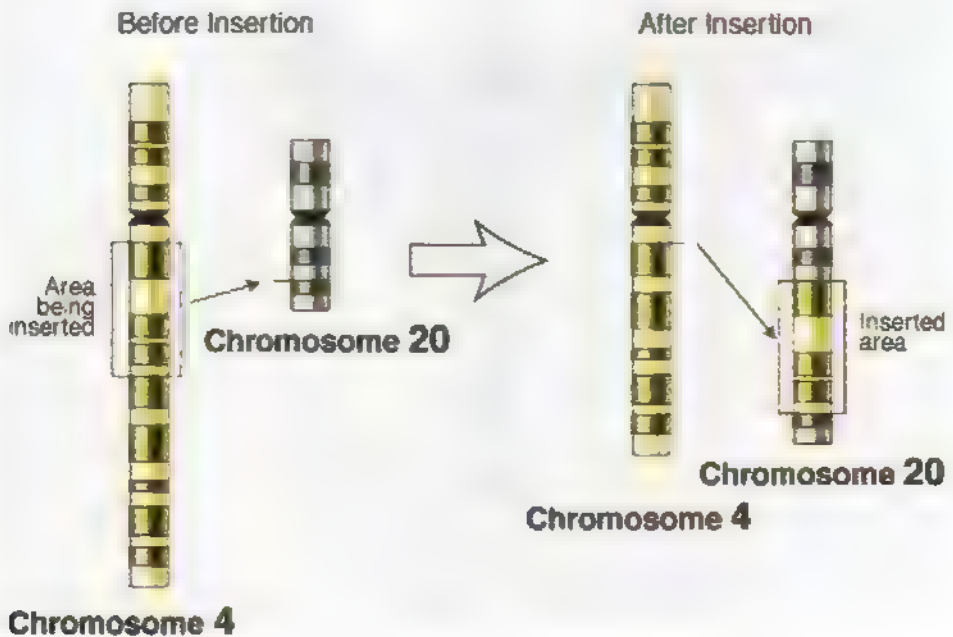


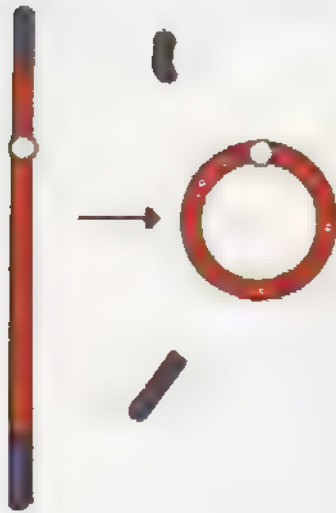
والانقلاب **Inversion** وهو انفصال قطعة بين خطي انكسار وعود اندخالها باتجاه مخالف.

### Inversion



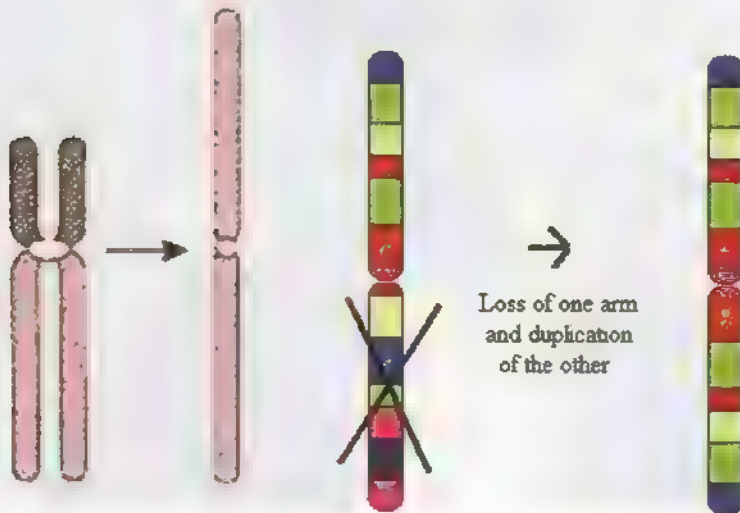
وهناك الاندخال **Insertion** وهو دخول قطعة جديدة في منطقة انكسار في صبغي آخر.



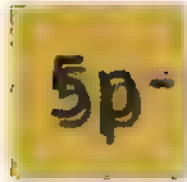


أما الصبغي الخائمي فينتج عن حدوث انكسارين بمستوى نهائي الذراع الطويل والذراع القصير للصبغي ومن ثم حدوث الالتحام في مكان الانكسارين، وهو حالة غير متوازنة أيضاً لحدوث فقد لقطعتين من نهائي الصبغي.

وهناك الصبغي النظير **Iso Chromosome** الذي يشاهد عندما ينقسم صبغي ما عرضانياً عوضاً عن انقسامه طولانياً بحيث يشكل كل من الذراعين القصيرين صبغياً جديداً وكل من الذراعين الطويلين صبغياً آخر.



## متلازمة مواء القطاة Cri du Chat Syndrome



سببها خين في الذراع القصير للصبغي الخامس (5p-).

يصاب الطفل بالتخلف العقلي وتأخر في التطور وقد نلاحظ تباعداً بين العينين وصغر الفك السفلي ولكن السحنة غير مميزة تماماً كما هو الحال في الثلاثات الصغية.



يتميز الحالة أن البكاء يشبه مواء القطاة الصغيرة الموجودة في مازق. تحدث الوفاة بأعمار مبكرة.

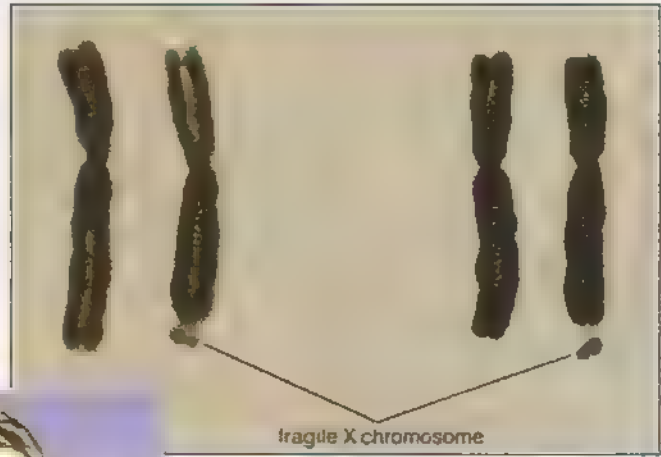
Tokyo Medical University





## متلازمة الصبغي X الهش Fragile X Syndrome

يظهر الموقع الهش على الذراع الطويل للصبغي X على شكل منطقة ناقصة الصباغ. وبالتالي يمكن إثبات التشخيص بتحديد النمط الصبغي سواء عند الذكر المريض أو عند الأنثى الناقلة.



تُعد الحالة أشيع سبب للتخلف العقلي الوراثي إذ تحدث بمعدل  $1/200$  من الولادات الذكر.

وتشكل نسبة 4-8% من حالات التخلف العقلي بأسبابها المختلفة.

- normal structure
- broad forehead
- elongated face
- large prominent ears
- strabismus (crossed eyes)
- highly arched palate
- hyperextensible joints
- hand calluses (from self-abuse)
- pectus excavatum (indentation of chest)
- mitral valve prolapse (benign heart condition)
- enlarged testicles
- hypotonia (low muscle tone)
- soft, fleshy skin
- flat feet
- seizures (in about 10 percent)



يتميز الذكور بعد البلوغ **سحنة** خاصة حيث الوجه متطاوّل والأذنان كبيرتان وبارزتان نحو الأمام.

ويمكن بالفحص السريري ملاحظة كبر حجم **خصيتين** المميز لهذه الحالة.

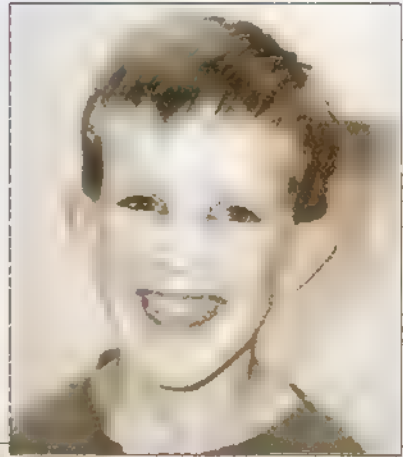


يكون **التخلف العقلي** مختلف الشدة من حالة إلى أخرى.

تنتقل **الإصابة** إلى نصف الذكور من أمهات حاملات للصبغي X الهش وقد يلاحظ وجود درجة ما من نقص معدل الذكاء عند هؤلاء الأمهات أو عند الإناث الناقلات.

بدأ نصاب جميعهن حاملات للصبغي الهش ، سليماً ظاهرياً ولكن يصاب من نسلهن النصف.

وهي طريقة مماثلة للوراثة المتنحية المرتبطة بالجنس.

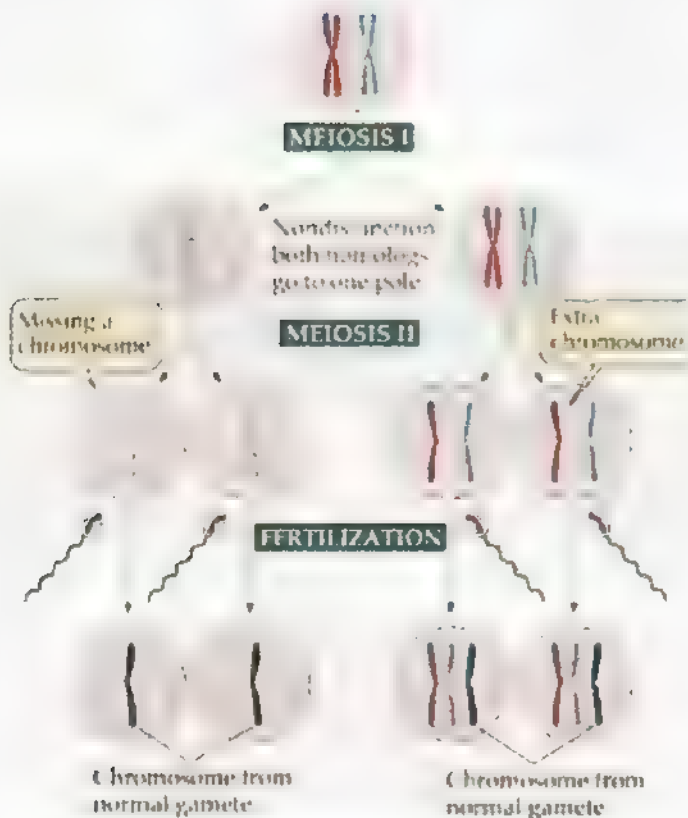


## البحث الثالث

# الشذوذات الصيفية العددية

## Numerical Aberrations

وتحدث بمعدل 1/ لكل 400/ ولادة.

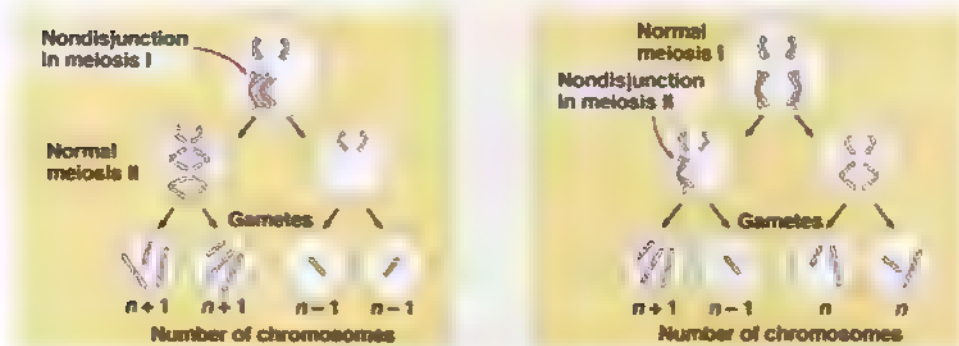


تنتج الشذوذات الصبغية العديدة عن سوء في التوزيع خلال الانقسام المنصف الأول والثاني بسبب حدوث ظاهرة اللانفصال Nondisjunction.

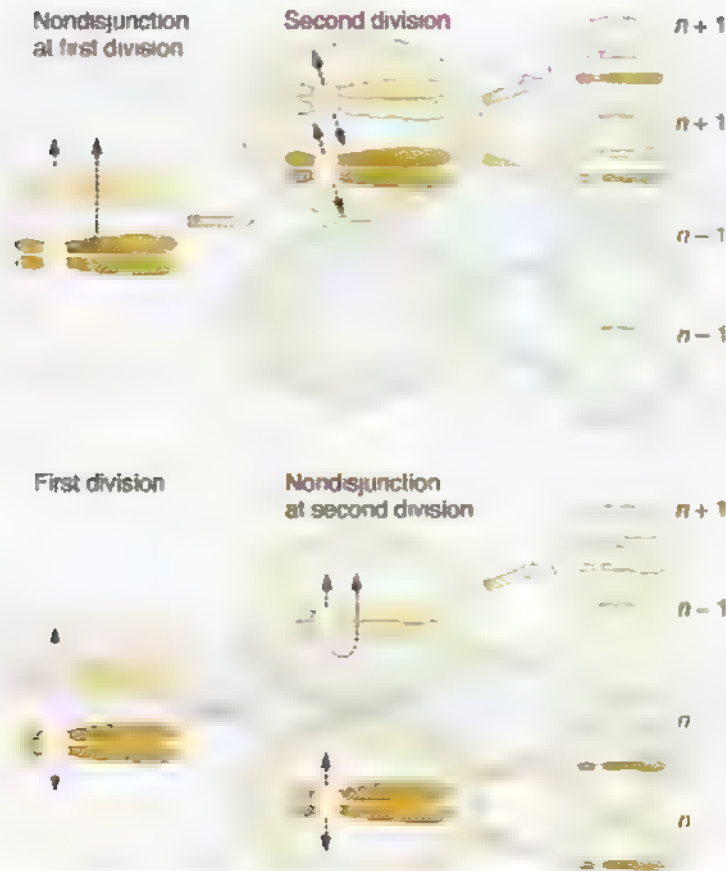
### NONDISJUNCTION



ويتشتر هذا الشذوذ في كل الخلايا.

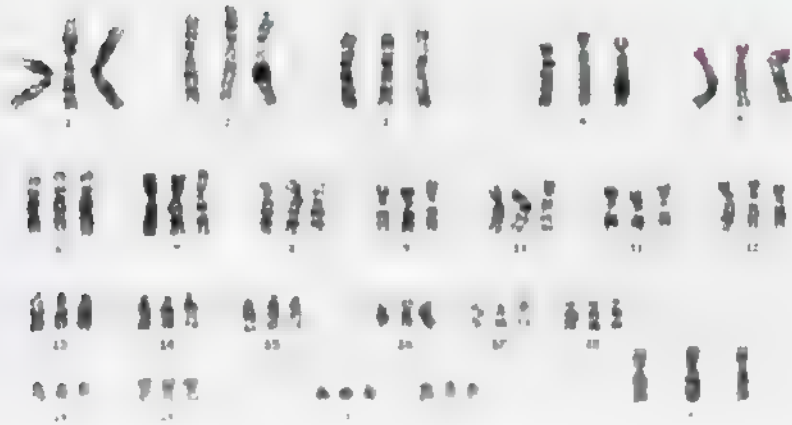


إذا حدث سوء التوزع خلال الانقسام الخلوي Mitosis اللامنصف أدى ظهور الشذوذ الصبغي في نسبة مختلفة من الخلايا (ظاهرة الفسيفساء الصبغية).



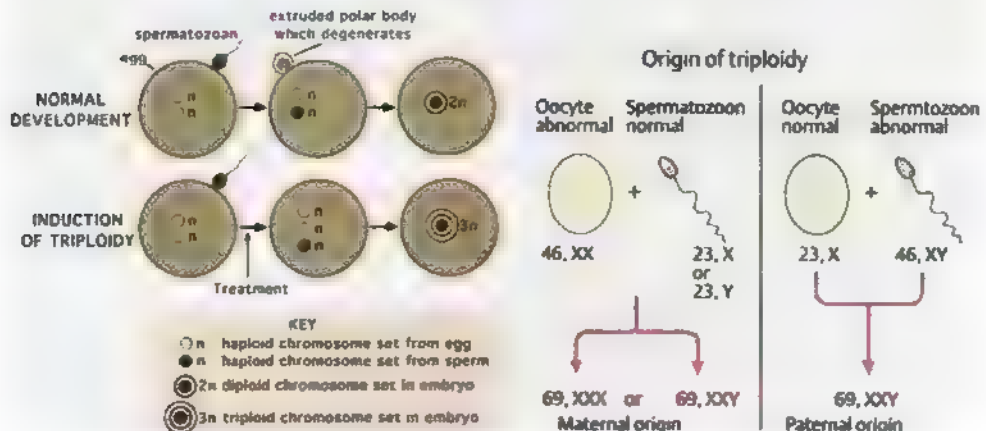
## ثلاث الصيغة الصبغية Triploidy

وتكون الصبغيات على شكل ثلاثيات عوضاً عن أزواج.



وتنتج عن إلقاح بويضة مضاعفة الصيغة الصبغية (46,XX) عوضاً عن (23,X) من قبل نطفة طبيعية. وتكون النتيجة: **69,xxx** أو **69,xxxy** وهي من منشأ أمومي.

من جهة ثانية، إذا حدث الشذوذ الصبغي أثناء تصنيع النطف نتجت لدينا **69,xxxy** وهي من منشأ أبوي.





وكذلك يمكن أن يكون السبب إلقاح بيضة واحدة من قبل نطفتين طبيعيتين.

ترجم حالات ثلث الصيغة الصبغية بشكل عام على شكل إجهاضات وتشاهد بنسبة 1% من الحمل.



## تفرد الصبغي X (متلازمة تورنر)

صبغتها الصبغية 45,XO

وتشاهد بنسبة 5% في مرحلة الإخصاب، ولكن مثل هذه الحالات تنتهي بالإجهاض ولا يستمر منها سوى حالة واحدة من كل 40/ حالة إلى نهاية الحمل تلد على شكل أنثى تنصف ببعض عناصر طيف النمط الشكلي التالية:

تشوهات قلبية ولادية وخاصة بمستوى الأبهـر.

تشوهات كلوية ولادية.

غياب المبيضين والرحم طفلي مع بقاء الأعضاء التناسلية الخارجية طفلية لما بعد البلوغ المفترض.

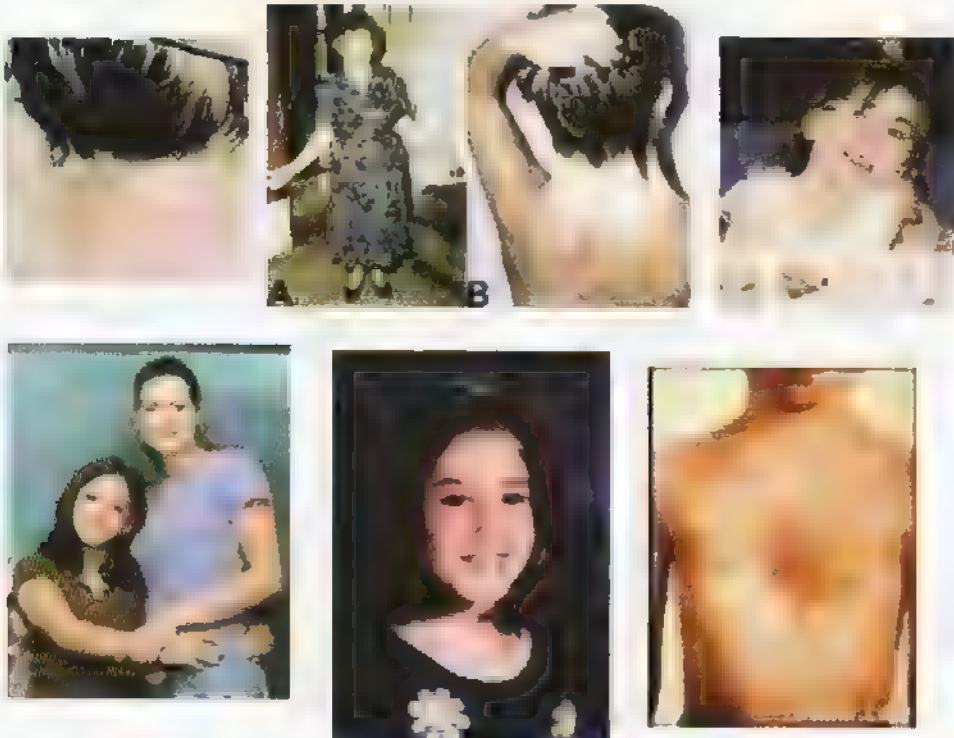
قصر القامة (الطول الوسطي 150 سم).

الرقبة الوترية Webbed Neck والمرفق الأرواح.

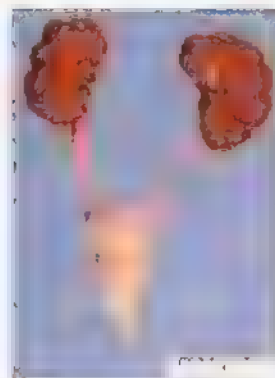
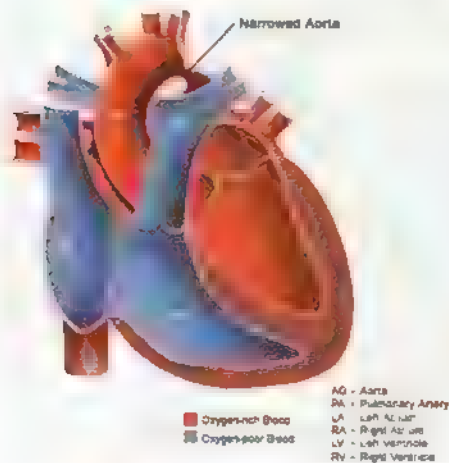
يبقى مستوى الذكاء ضمن الطبيعي.

لشيوع بمعدل 1/10 آلاف من الولادات الإناث.

وتُعد هذه الحالة هي الوحيدة القابلة للحياة بين حالات تفرد الصبغي Monosomy الأخرى.



Coarctation of the Aorta



## الصبغي الإضافي من نوع X أو Y

### متلازمة كلاين-فلتر Klein-Felter

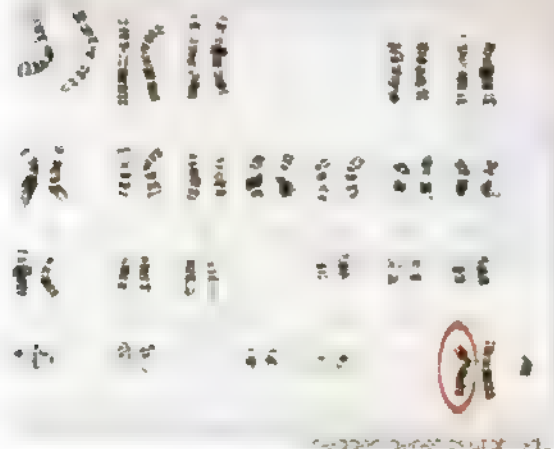
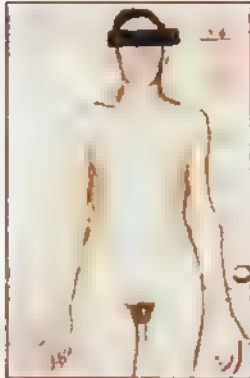
وصيغتها الصبغية 47,XXY.

النمط الظاهري مذكر.

الشيوع 1/700 من الذكور الأحياء.

**مظهر عصبي** في مرحلة الطفولة ولكن تبقى الخصيتان صغيرتين بعد البلوغ مع غياب كامل أو شبه كامل للنطاف وغالباً ما يشاهد الثدي مع زيادة نسبية في الطول خاصة على حساب الأطراف.

**مستوى الذكاء ناقص** بشكل بسيط.





### ثالث الصبغي الجنسي

النمط الصبغي 47.XXX

الشيوع 1/10 آلاف من الإناث

قصر قامة شديد

صغر الأثناء والأعضاء التناسلية الخارجية طفلية.

ندرة الطمث أحياناً.

الزواج والإنجاب ممكنان.

مستوى الذكاء منخفض ويشتد انخفاضه بزيادة عدد الصبغيات X

### الصيغة الصبغية 47,XXX

الشيوع 1/700 من الذكور

لا يمكن عدّ هذا الشذوذ الصبغي مرضاً.

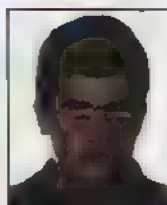
يتميز هؤلاء الذكور بالطول الزائد ويعدم

وجود شذوذات جسمية ظاهرة الإخصاب

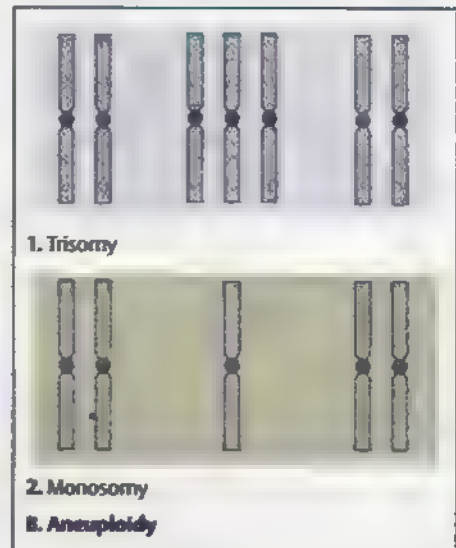
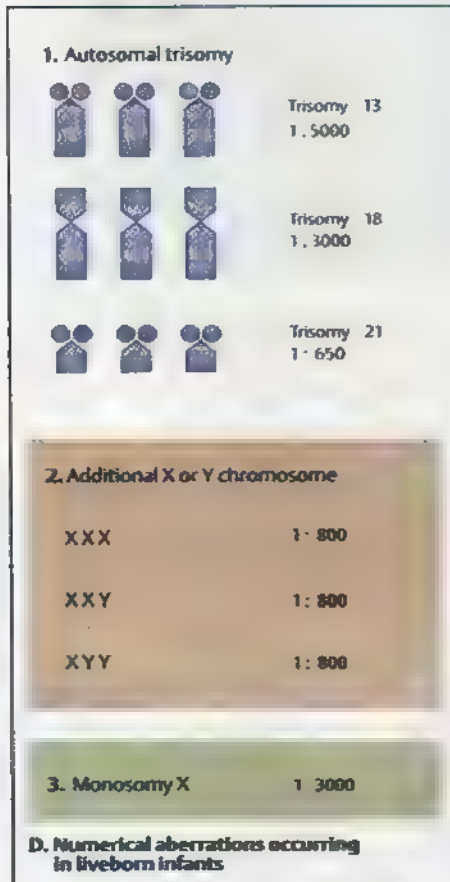
منخفض مستوى الذكاء أقل من الطبيعي

مع وجود سلوك مضاد للمجتمع

(النسبة مرتفعة في السجون).



## التثلثات الصبغية الجسدية Trisomies

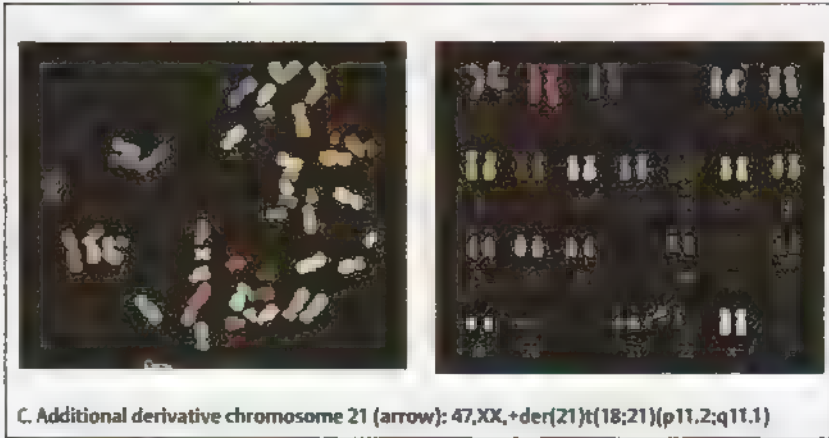


شروع الشذوذات الصبغية المختلفة

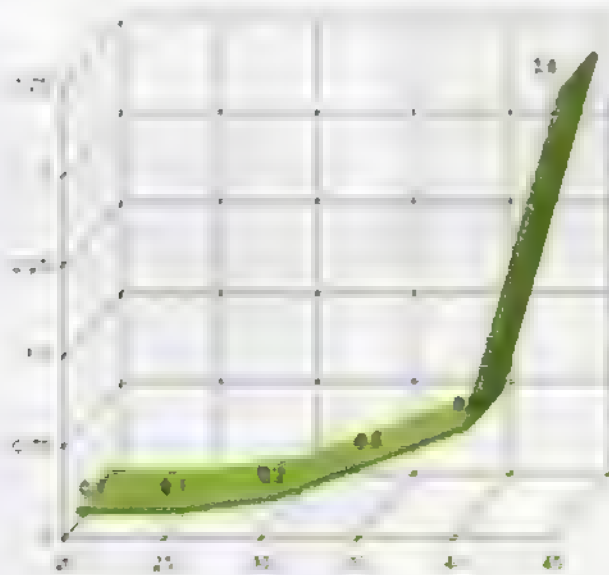
تثلث الصبغي 21 (TRISOMY 21)

وتدعى بمتلازمة داون

سببها وجود صبغي إضافي رقم 21/ غالباً ما يكون حراً ينتج عن ظاهرة اللانفصال وهي من أكثر المتلازمات الصبغية شيوعاً عند الوليد (1/700 ولادة).



مصدر الصبغي الإضافي هو الأم غالباً مع العلم أنه يوجد علاقة مؤكدة بين عمر الأم أثناء الحمل ومعدل حدوث المتلازمة.



زيادة مسارعة في شيوع المتلازمة مع تقدم عمر الأم أثناء الحمل

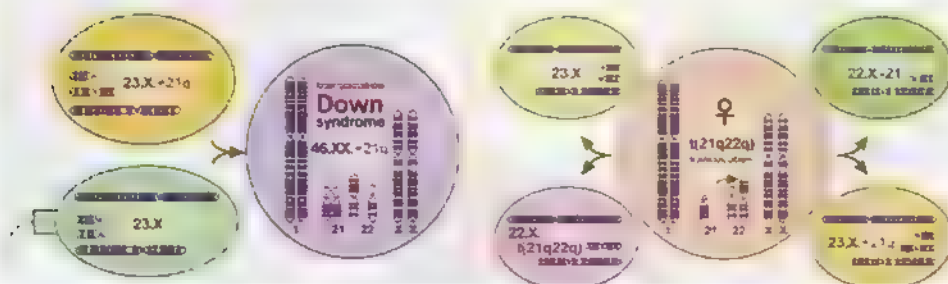
يزداد احتمال ولادة طفل مصاب بالمتلازمة ثانية بعد ولادة طفل مصاب وذلك بسبب تكرار ظاهرة اللانفصال. مع العلم أن ذلك لا يقتصر أو يتحدد بالضرورة بالزوج الصبغي نفسه، ويقارب هذا الاحتمال 1/100 من العائلات الشابة.

Maternal age and risk of Down syndrome	
Maternal age	Risk of Down
20	1 in 1,530
25	1 in 1,350
30	1 in 900
32	1 in 660
34	1 in 450
35	1 in 360
36	1 in 280
38	1 in 170
40	1 in 100
42	1 in 55
44	1 in 30

Source: Fetal Medicine Foundation

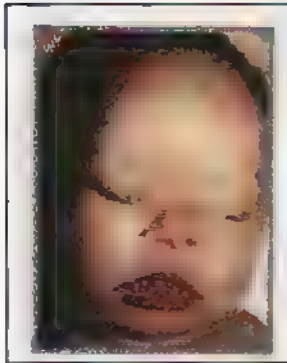
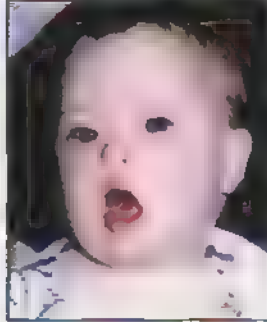
يمكن أن تنتج لسلامة عن ظاهرة الإزفاء Translocation وتكون عندها موروثه من أحد الوالدين.

ويزيد في هذه الحالة احتمال التكرار 5% إذا كان الوالد هو الذي يحمل الإزفاء المتوازن وإلى 20% إذا كانت الأم هي الحاملة للإزفاء المتوازن ولا علاقة لهذه الظاهرة بعمر الأم.





للطفل المصاب **سحنة خاصة ومميزة** تكون أساساً في التشخيص ولديه علامات يؤدي مجملها إلى الاشتباه بالمرض دون أن يكون لكل من هذه العلامات أي قيمة تشخيصية عندما تكون معزولة.



الرأس مدور وصغير.

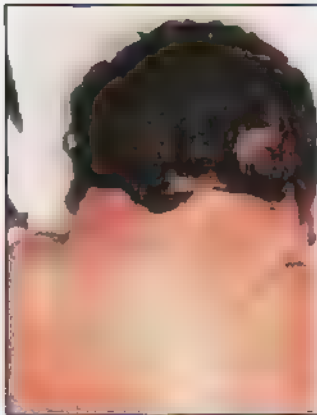
الوجه مدور والأنف صغير.

فتحتا **مسير** مائلتان نحو الأعلى والخارج والزاوية الداخلية للعين مغطاة **خفيف**



جذر **لاف** عريض والفم صغير.

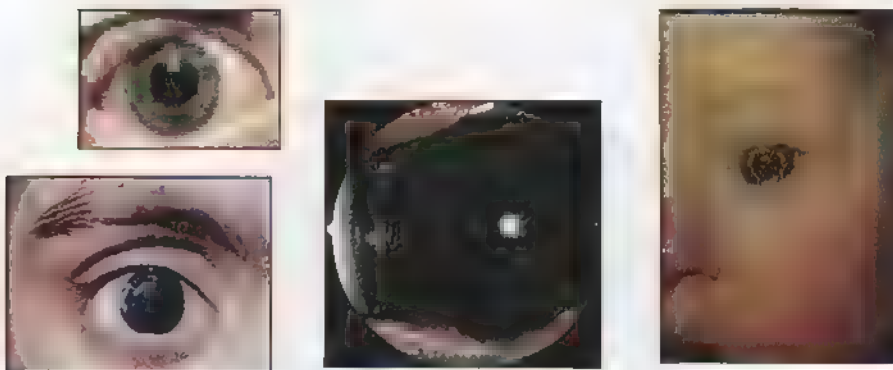
وغالباً ما يبرز **اللسان** من الفم.



الأذنان واطئتتا الارتكاز والرقبة قصيرة.



وجود نقط بيضاء موضوعة بشكل حلقي على القرنية (علامة براشفيلد).



الأطراف والأيدي قصيرة وقد تحوي خطأً معترضاً وحيداً.



في أخمص القدم يلاحظ وجود اتساع المسافة بين الأجناس الأول والثاني مع خط طولاني يمتد بينهما باتجاه العقب.

الرخاوة (نقص القوة العضلية) علامة مهمة وخاصة في مرحلة الوليد.



مستوى الذكاء منخفض دائماً ولكن بدرجات مختلفة.

التطور متأخر (الجلوس والمشي والكلام... إلخ).

الوزن والطول ناقصان دائماً.



يعتمد التشخيص على العلامات المذكورة أعلاه ويؤكد بتحديد سم صبغي. الذي قد يكشف أيضاً سبب الحالة:

الشكل الحر (اللانفصال) 94% من الحالات.

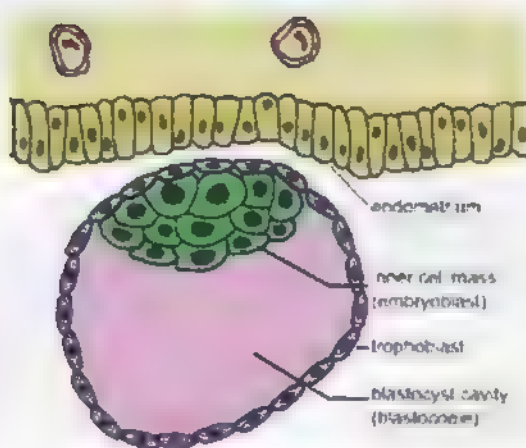
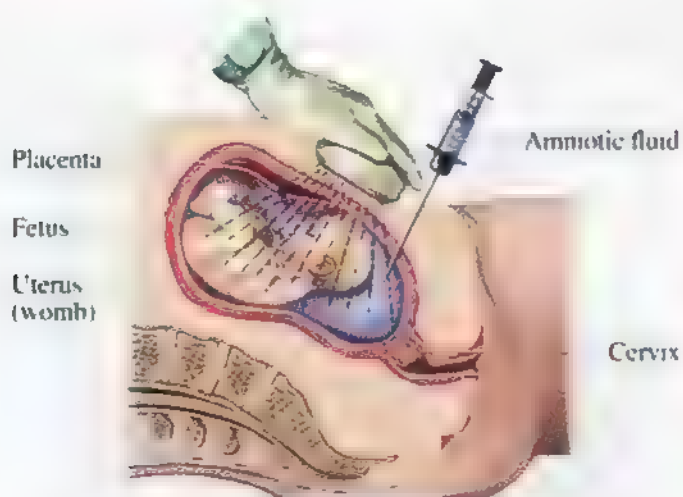
الشكل المنقول بالإزفاء من أحد الوالدين 4% من الحالات.

الشكل المزيج Mosaic 2% من الحالات.



والتشخيص ممكن طبعاً قبل الولادة بيزل السلى  
Amniocentesis أو بخزعة الطبقة الابتدائية  
Trophoblast.

ويمكن إجراء الإجهاض العلاجي إذا ثبت  
التشخيص في بداية الحمل.

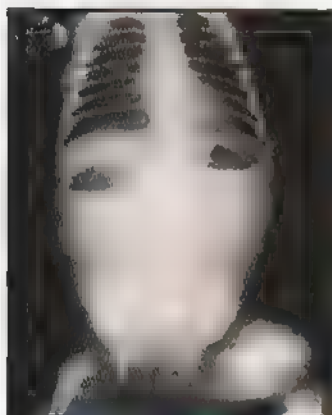




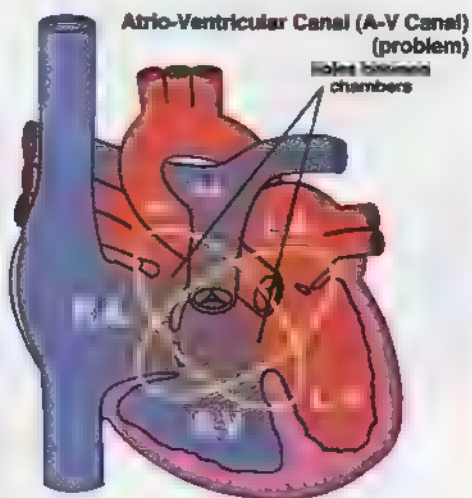
هؤلاء الأطفال متخلفون دائماً.



ومن الشائع إصابتهم بالإنتانات التنفسية المتكررة أو بشكل باكر باحيات فيما عدا شيوع إصابتهم تشوهات القلب الولادية وتشوهات الأمعاء وخاصة رقق العفج .duodenal atresia



تشوه الأمعاء: رقق العفج



تشوه قلبي ولادي: قناه أدنيس - بطبية

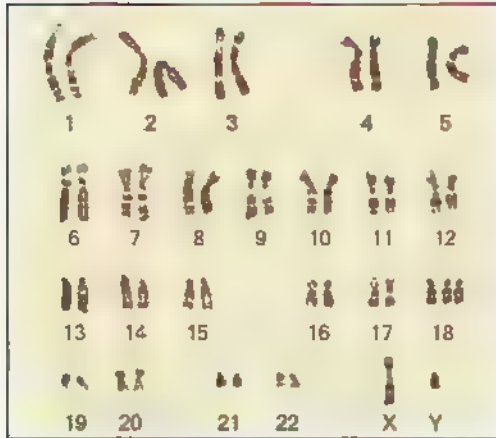


الذكور عقيمون في مرحلة ما بعد البلوغ بسبب  
العنانة Impotence.



أما الإناث فيمكن لندرة منهن الزواج  
والإنجاب لإعطاء ذرية طبيعية أو مماثلة للأم.

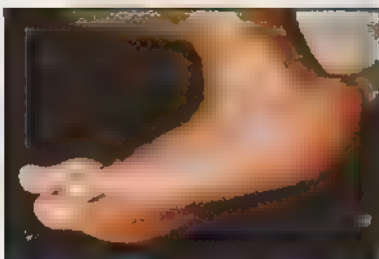
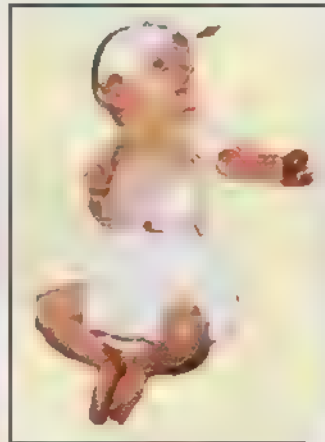
### تثلث الصبغي 18 (متلازمة أدوارد) Edward's Syndrome



معدل الشبوع 1/6 آلاف ولادة ويصيب الإناث أكثر.

تتميز السحنة بضمور الفك السفلي وبالشكل المميز للأذنين والرأس المتطاوول مع وضعية مميزة جداً لتراكب الأصابع وتكون القدم على شكل الكرسي الهزاز مع شبوع تشوهات القلب الولادية والكلى.

ونادراً ما يعيش الرضيع أكثر من عدة أشهر تتميز بالتأخر الشديد في التطور الروحي الحركي.

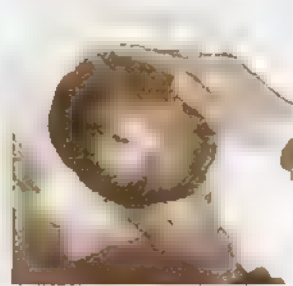
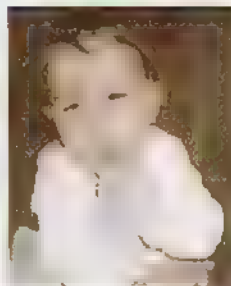
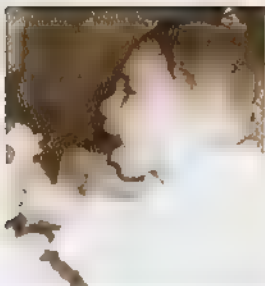


### تثلث الصبغي 13 (متلازمة باتو) Patau Syndrome

معدل الشيوخ 1 لكل 10 آلاف ولادة ونجد فيها تشوهات دماغية قد تترافق مع شفة أرنب وحنك مشقوق وتشوهات قلبية ولادية أو نقص جلدي بفروة الرأس أو كيسة في الحبل السري Omphalocele.

ويلاحظ أن كل هذه الآفات تمتد على الخط المتوسط وقد تترافق الحالة بتعدد الأصابع Polydactyly.

نادراً ما يعيش الرضيع أكثر من عدة أشهر تتميز بالتأخر الشديد في التطور الروحي الحركي.



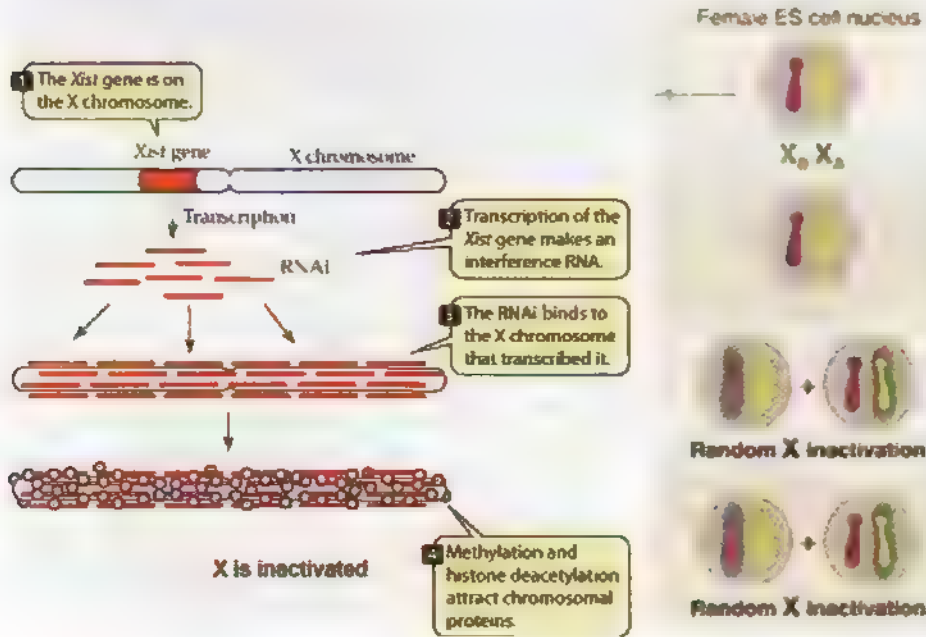


## البحث الرابع

# تخميد الصبغي الجنسي

## X-Chromosome Inactivation

يتم توقف نشاط (تخميد) أحد الصبغيين X منذ المراحل المبكرة من الحياة الجنينية ويتم تحريض ذلك من قبل جين يتوضع على الذراع الطويل للصبغي X. يُعد تثبيط أحد الصبغيين X بمثابة آلية تهدف إلى توازن التعبير الجيني على الصبغي X بين الخلايا الأنثوية والخلايا المذكرة.



## الكروماتين الجنسي X-Chromatin

ويدعى جسيم بار Barr باسم العالم الذي اكتشفه.

ويمثل الصبغي الجنسي X الذي خمد واستقر ملتصقاً على الجدار الداخلي للنواة.

ويمكن ملاحظته على شكل نتوء ضمن الكريات البيضاء الدموية يدعى بعضاً الطبل Drumstick، وكذلك يمكن كشف جسيم بار في الخلايا الليفية الجلدية وخلايا الغشاء المخاطي لباطن الفم.

The Barr body is the condensed, inactive member of a pair of X chromosomes in the cell. The other X is not condensed and is active in transcription.



يمثل جسيم بار واحداً من صبغيين X، وهكذا تكون الأنثى إيجابية جسيم بار في حين يكون الذكر سلبى جسيم بار، أي أن عدد جسيمات بار يساوي عدد الصبغيات X ناقصاً واحداً مهما كان عدد الصبغيات هذه.

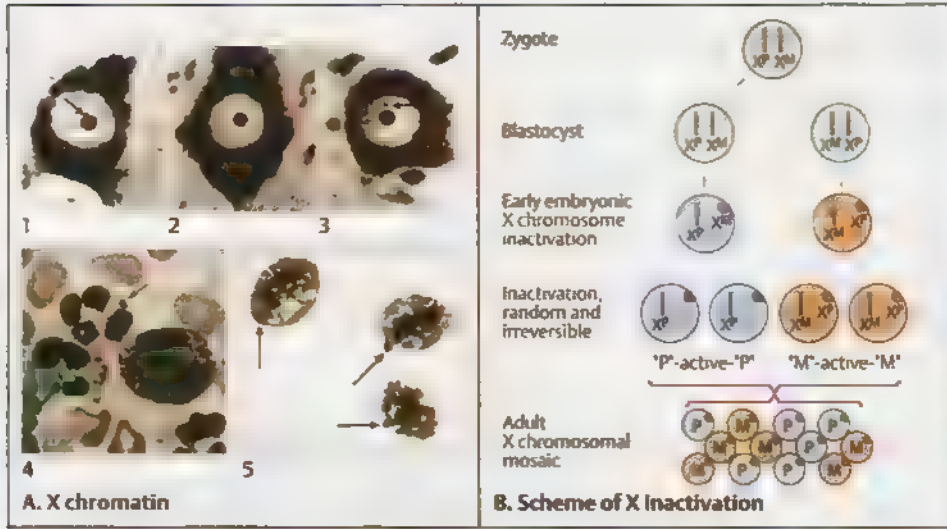
مثال: متلازمة كلاين فلتز 47,XXY إيجابي جسيم بار برغم كونه ذكراً.

مثال: متلازمة تورنر 45,XO سلبى جسيم بار على الرغم من كونها أنثى.

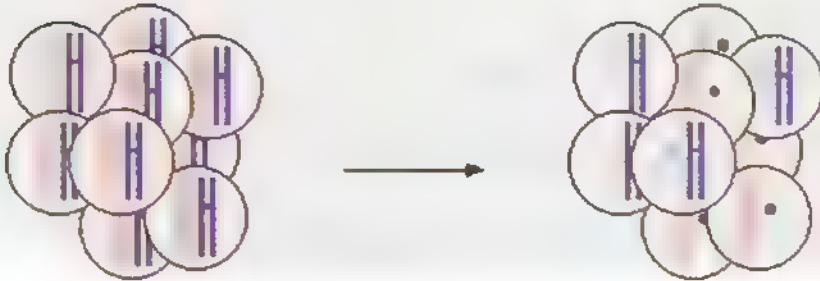
## مخطط التجميد

يتم تعطيل نشاط أغلب الجينات الموجودة على أحد الصبغيين X عند الأنثى وذلك في مراحل مبكرة من الحياة الجنينية (حوالي اليوم 21 عند الإنسان).

وفي خلية ما يتم تعطيل نشاط أحد الصبغيين الأبوي أو الأمومي المصدر وذلك بشكل عشوائي.



إن هذا التجميد غير قابل للرجوع وينتقل إلى الخلايا النسيطة جميعها. ويكون التوزيع النهائي بنسبة 1:1 غالباً، ومن النادر أن ينحرف هذا التوزيع لصالح أحد الصبغيين على حساب الآخر.



وعلى الرغم من هذه الندرة فإنه ذكرت حالات استثنائية لتوزع شديد التطرف أدى إلى ظهور المرض (الذي يقتصر على الذكور عادة) عند الأنثى التي أصبحت بمثابة منتصف الزيجوت لأن أغلبية الخلايا احتوت الطفرة المتنحية على الصبغي X النشيط ، في حين بقي الأليل السليم السائد على الصبغي المعطل.

## المزيق Mosaic

يمكن للفرد المصاب بالشذوذ الصبغي مهما كان نوعه أن يمتلك نوعين من الخلايا. وإن وجود نوعين من التركيبة الصبغية لدى فرد واحد يدعى بالمزيق مع افتراض عدم وجود أي فرق آخر بين هاتين المجموعتين من الخلايا. تُعد ظاهرة تخميد الصبغي X نوعاً من أنواع المزيق. يمكن لمتلازمة كلاين فلتنر أن تكون صيغتها مثلاً:  $47,XXY/46,XX$  أو أن تكون متلازمة داون صيغتها  $46XY/47XY,+21$ . وبالطريقة نفسها نجد أنواعاً متعددة من صيغ المزيق للكثير من الشذوذات الصبغية. وتتميز حالات المزيق بمظاهر سريرية أقل شدة من الحالات النموذجية.

## جدول المحتويات

5..... تقديم

11..... الباب الأول: الأسس الجزيئية للوراثة

---

13..... البحث الأول: الخلية ومكوناتها

19..... البحث الثاني: المركبات العضوية

37..... البحث الثالث: الدنا حامل المعلومات الوراثية

57..... البحث الرابع: الجينات Genes

67..... البحث الخامس: الدنا المأشوب

95..... الباب الثاني: الأسس الخلوية للوراثة

---

97..... البحث الأول: دورة حياة الخلية

103..... البحث الثاني: التعابر

107..... البحث الثالث: تشكيل الأعراس

111..... البحث الرابع: الزرع الخلوي

115..... الباب الثالث: الوراثة المنهجية

---

117..... البحث الأول: النمط الشكلي والنمط الجيني

129..... البحث الثاني: الوراثة وحيدة الجين



149.....	البحث الثالث: الوراثة متعددة العوامل (متعددة الجينات)
159.....	البحث الرابع: زواج القربى
163.....	البحث الخامس: الارتباط والتأشب
171.....	البحث السادس: الاختلافات الكمية في السمات الوراثية
177.....	البحث السابع: التوزع الطبيعي ونموذج العتبة عديدة الجينات
181.....	البحث الثامن: توزع الجينات عند الناس

## 187..... الباب الرابع: الصبغيات

189.....	البحث الأول: النوكليوزومات
193.....	البحث الثاني: خيط الدنا في الصبغيات
195.....	البحث الثالث: صبغيات الميتافيز
199.....	البحث الرابع: النمط الصبغي

## 205..... الباب الخامس: الشذوذات الصبغية

207.....	البحث الأول: الإزفاء
215.....	البحث الثاني: الشذوذات الصبغية التركيبية
223.....	البحث الثالث: الشذوذات الصبغية العددية
243.....	البحث الرابع: تخميد الصبغي الجنسي

## 247..... جدول المحتويات

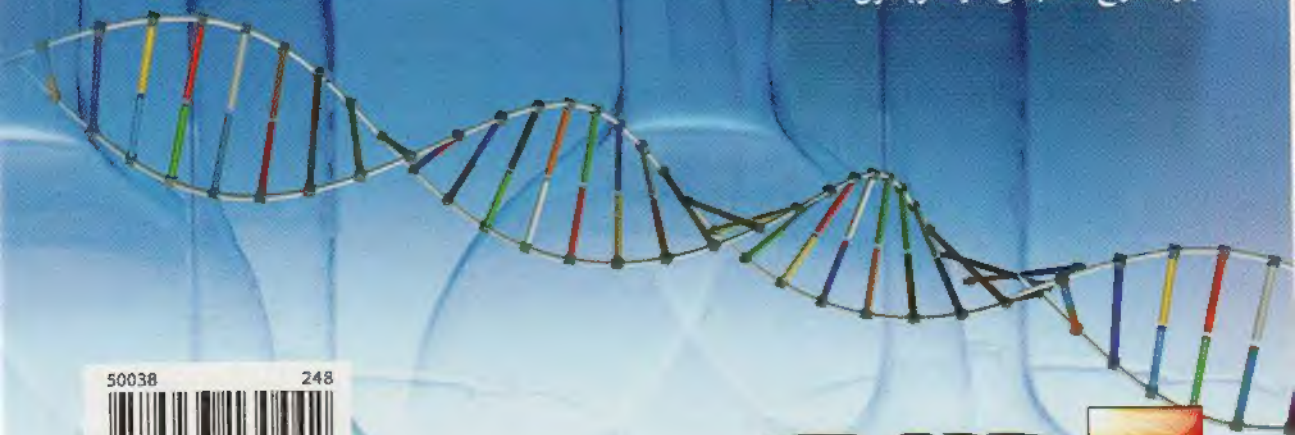
# أسس الوراثة الطبية



هذا الكتاب هو الأول في طريقته باللغة العربية في علم الوراثة إذ يقدم هذا العلم على شكل أطلس موضح بالصور والألوان والأشكال التوضيحية.

هو موجه لطلاب الطب والأطباء العامين لشرح أسس الوراثة وتبسيط هذا العلم قدر الإمكان.

وقد اعتمدت طريقة تكامل الصورة والألوان مع النص التابع لها لتوضيح الفكرة المحددة وإعطاء المعلومات النهائية بوضوح لا لبس فيه وبدون عناء.



50038

248



9 789933 130442

**RAY**  
PUBLISHING & SCIENCE  
<http://www.raypub.com>

